

**MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS
NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO:
EPIDEMIOLOGIA E NEURODEGENERAÇÃO**

ARNALDO MIGUEL DIAS DOS SANTOS

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina
na Especialidade de Investigação Clínica
na Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School da
Universidade NOVA de Lisboa**

Setembro, 2020

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: EPIDEMIOLOGIA E NEURODEGENERAÇÃO

Arnaldo Miguel Dias dos Santos

**Orientador: Rui Proença, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra**

**Orientadora: Maria Francisca Moraes-Fontes, Professora Auxiliar da Faculdade de
Ciências Médicas | NOVA Medical School da Universidade NOVA de Lisboa**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina
na Especialidade de Investigação Clínica**

Setembro, 2020

*“A sabedoria suprema é ter sonhos bastante grandes
para não se perderem de vista enquanto os perseguimos”*

William Faulkner

"A ciência não é apenas uma disciplina de razão, mas também de romance e paixão"

Stephen Hawking

À Luisinha e ao Diogo

Aos meus Pais

As opiniões expressas nesta publicação são da exclusiva responsabilidade do seu autor.

O trabalho descrito na presente tese foi desenvolvido no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central e no âmbito da 7ª edição do Programa de Doutoramento em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas / NOVA Medical School da Universidade NOVA de Lisboa, na especialidade de Oftalmologia, sob a orientação do Professor Doutor Rui Proença e da Professora Doutora Maria Francisca Moraes-Fontes.

LISTA DE ARTIGOS CIENTÍFICOS

Esta Tese de Doutorado baseia-se nos seguintes artigos científicos, que são apresentados integralmente no Anexo II:

- I. Dias-Santos A, Proença RP, Tavares Ferreira J, Pinheiro S, Cunha JP, Proença R, Moraes-Fontes MF. The role of ophthalmic imaging in central nervous system degeneration in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2018 Jun;17(6):617-624.
- II. Dias-Santos A, Tavares Ferreira J, Pinheiro S, Cunha JP, Alves M, Papoila AL, Moraes-Fontes MF, Proença R. Choroidal thickness changes in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Ophthalmol.* 2019 Aug 20;13:1567-1578.
- III. Dias-Santos A, Tavares Ferreira J, Pinheiro S, Cunha JP, Alves M, Papoila AL, Moraes-Fontes MF, Proença R. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus patients: a paradigm shift based on the experience of a tertiary referral center. *Lupus.* 2020 Mar;29(3):283-289.
- IV. Dias-Santos A, Tavares Ferreira J, Pinheiro S, Cunha JP, Alves M, Papoila AL, Moraes-Fontes MF, Proença R. Neurodegeneration in systemic lupus erythematosus: layer by layer retinal study using optical coherence tomography. *Int J Retin Vit.* 2020; 6: 15.
- V. Dias-Santos A, Tavares Ferreira J, Pinheiro S, Cunha JP, Alves M, Papoila AL, Moraes-Fontes MF, Proença R. Retinal and choroidal changes in systemic lupus erythematosus patients: a longitudinal study. Artigo submetido.
- VI. Fernandes MA, Dias-Santos A, Gois M, Domingues I, Proença R, Moraes-Fontes MF. Bilateral Choroidopathy, Nephritis and Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 9: 729.

AGRADECIMENTOS

A realização desta Tese de Doutoramento foi possível graças ao apoio, entusiasmo e colaboração de várias pessoas com quem tive o prazer de privar e a quem quero expressar o meu profundo e sincero agradecimento.

Ao Professor Doutor Rui Proença, meu orientador, pelos seus sábios conselhos e ensinamentos, pela dedicação e constante motivação, que me fez sempre acreditar e perseguir os meus objetivos. A simpatia e boa disposição que todos lhe reconhecem sem dúvida tornaram esta viagem bem mais fácil e agradável.

À Professora Doutora Maria Francisca Moraes-Fontes, minha orientadora, por toda a sua dedicação, disponibilidade, amizade e valorosas apreciações construtivas. O seu caráter metódico e perfeccionista e o seu *background* científico desde cedo orientaram e aperfeiçoaram a minha investigação.

À Professora Doutora Ana Luísa Papoila pelos ensinamentos e apoio estatístico incansáveis, determinantes na conceção e concretização deste projeto.

À Professora Doutora Joana Ferreira pelo seu apoio e amizade incondicionais e pela presença constante neste projeto, do princípio ao fim. A sua dedicação e aguçado espírito crítico contribuíram significativamente para a realização deste trabalho.

À Dra. Marta Alves, pela sua total disponibilidade, paciência e profissionalismo no planeamento e tratamento estatístico dos dados recolhidos.

Ao Professor Doutor João Paulo Cunha, meu mestre e amigo, pela confiança que sempre depositou em mim e pela sua presença constante durante todo o meu percurso profissional.

À Dra. Sofia Pinheiro pela sua enorme disponibilidade e rigor no seguimento e avaliação dos doentes que integraram este estudo.

Ao Engenheiro Bruno Oliveira Santos, pela ajuda na organização e tratamento dos dados.

Aos meus amigos e colegas, Dra. Rita Proença, Professor Doutor Marco Dutra Medeiros, Dr. João Branco, Dr. Diogo Maleita e Dr. Nuno Moura-Coelho.

A todos os restantes profissionais do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, incluindo os recentes diretores Dr. Pita Negrão, Dr. Miguel Trigo, Professor Doutor João Paulo Cunha e Dra. Rita Flores, assistentes hospitalares, internos do Internato de

Formação Específica em Oftalmologia, enfermeiros, técnicos superiores de ortóptica, assistentes técnicos e operacionais.

Aos meus doentes, razão do meu amor por esta profissão que escolhi e a quem, em última instância, dedico este trabalho.

A nível institucional, quero agradecer ao Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, a quem devo a minha formação enquanto oftalmologista, por me ter facultado as condições para a realização desta tese. À José de Mello Saúde pelo reconhecimento que depositou neste projeto, materializado através da atribuição da Bolsa de Doutoramento. À Faculdade de Ciências Médicas / NOVA Medical School e ao coordenador do Programa de Doutoramento em Medicina, Professor Doutor Roberto Palma dos Reis, pelo apoio prestado sempre que necessário.

Por último, mas com a maior gratidão, quero agradecer à minha família, a quem devo todo o meu percurso profissional.

À Maria Luísa, minha querida mulher, por todo o teu amor! Pelo apoio, compreensão e motivação que sempre me transmitiste e sem os quais nunca teria conseguido terminar este projeto.

Ao meu filho Diogo, por me inspirar a pintar outra tela da minha vida.

Aos meus pais, João e Maria de Lurdes, por estarem sempre presentes, por acreditarem em mim e me apoiarem incondicionalmente. Obrigado pelos vossos ensinamentos e por serem um exemplo de vida!

Ao meu irmão Tiago, pela amizade incondicional, pelo companheirismo e cumplicidade.

Aos meus avós por serem um exemplo de força e perseverança, pelo carinho e confiança que sempre me transmitiram.

Aos meus sogros e cunhados por acreditarem e pela amizade.

ÍNDICE GERAL

| | |
|---|-----------|
| RESUMO | 1 |
| ABSTRACT..... | 6 |
| CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO | 13 |
| 1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO | 13 |
| 1.1. Introdução | 13 |
| 1.2. Epidemiologia e impacto socioeconómico | 13 |
| 1.3. Etiologia e patogénese | 15 |
| 1.3.1. Fatores genéticos | 16 |
| 1.3.2. Fatores epigenéticos | 17 |
| 1.3.3. Fatores hormonais..... | 17 |
| 1.3.4. Fatores ambientais | 17 |
| 1.4. Diagnóstico | 18 |
| 1.5. Avaliação da atividade sistémica e lesão de órgãos-alvo..... | 21 |
| 2. ENVOLVIMENTO OFTALMOLÓGICO NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO | 22 |
| 2.1. Introdução | 22 |
| 2.2. Órbita e anexos..... | 22 |
| 2.3. Segmento anterior..... | 23 |
| 2.4. Segmento posterior | 23 |
| 2.5. Manifestações neuroftalmológicas | 24 |
| 2.6. Toxicidade ocular associada ao tratamento..... | 25 |
| 3. ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO | 28 |
| 3.1. Introdução | 28 |
| 3.2. Fisiopatologia do LES neuropsiquiátrico..... | 30 |
| 3.3. Degeneração do sistema nervoso central associada ao LES | 31 |
| 4. IMAGIOLOGIA DA RETINA, COROIDEIA E NERVO ÓTICO NO LES | 33 |
| 4.1. Angiografia fluoresceínica e com verde de indocianina..... | 33 |
| 4.2. Tomografia de coerência ótica | 33 |
| CAPÍTULO II – OBJETIVOS | 37 |
| 1. OBJETIVO GERAL..... | 37 |
| 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 37 |
| CAPÍTULO III – MÉTODOS | 39 |

| | | |
|--------------------------------------|---|-----------|
| 1. | LOCAL DE EXECUÇÃO | 39 |
| 2. | AMOSTRA | 39 |
| 3. | CONSENTIMENTO INFORMADO E PROTEÇÃO DE DADOS PESSOAIS..... | 40 |
| 4. | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO | 40 |
| 4.1. | Critérios de Inclusão..... | 40 |
| 4.1.1. | Para o estudo transversal: | 40 |
| 4.1.2. | Para os estudos de caso-controlo e de coorte prospetivo: | 40 |
| 4.2. | Critérios de Exclusão (para todos os participantes dos estudos de caso-controlo e de coorte prospetivo) | 41 |
| 5. | DESENHO EPIDEMIOLÓGICO E PLANEAMENTO..... | 41 |
| 6. | PROCEDIMENTOS..... | 42 |
| 6.1. | Avaliação em Consulta de Doenças Autoimunes..... | 44 |
| 6.2. | Acuidade Visual | 44 |
| 6.3. | Teste de Schirmer I | 45 |
| 6.4. | Pressão Intraocular | 45 |
| 6.5. | Pressão Arterial | 45 |
| 6.6. | Tomografia de Coerência Ótica de Domínio Espectral | 45 |
| 6.6.1. | Camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (pRNFL)..... | 46 |
| 6.6.2. | Mácula..... | 46 |
| 6.6.3. | Coroideia | 48 |
| 6.7. | Perimetria estática computadorizada..... | 49 |
| 6.8. | Autofluorescência fundoscópica..... | 49 |
| 6.9. | Eletrorretinografia multifocal | 49 |
| 7. | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 50 |
| CAPÍTULO IV – RESULTADOS..... | | 53 |
| 1. | ESTUDO TRANSVERSAL DE DOENTES COM LES | 53 |
| 2. | ESTUDO DE CASO-CONTROLO | 55 |
| 2.1. | Espessura da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (pRNFL) | 56 |
| 2.2. | Espessura da retina total e por camadas na área macular | 60 |
| 2.3. | Espessura da coroideia..... | 65 |
| 3. | ESTUDO DE COORTE PROSPETIVO | 72 |
| 3.1. | Espessura da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (pRNFL) | 74 |
| 3.2. | Espessura da retina total e por camadas na área macular | 76 |
| 3.3. | Espessura coroideia | 76 |

| | |
|--|------------|
| CAPÍTULO V – DISCUSSÃO | 79 |
| MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO..... | 80 |
| RETINA | 83 |
| COROIDEIA..... | 89 |
| CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES | 95 |
| CAPÍTULO VII – PERSPETIVAS FUTURAS | 97 |
| BIBLIOGRAFIA | 99 |
| ANEXO I – <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> – SLEDAI | 119 |
| ANEXO II – ARTIGOS..... | 121 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Fatores predisponentes e patogénese do lúpus eritematoso sistémico. Fonte: Jameson JL et al. Systemic lupus erythematosus. In: <i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i> . 20 th ed. McGraw-Hill; 2018. Permissão de utilização concedida por McGraw-Hill Education a 21 de Outubro de 2019. | 16 |
| Figura 2 - Fluxograma cronológico dos diferentes estudos. | 42 |
| Figura 3 - Espessura da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar obtida pelo programa <i>RNFL Single Exam Report OU with FoDi™</i> (Heidelberg Spectralis®; µm)..... | 46 |
| Figura 4 - Segmentação macular automática. ILM - membrana limitante interna (do inglês, <i>internal limiting membrane</i>); RNFL - camada de fibras nervosas retiniana; GCL - camada de células ganglionares; IPL - camada plexiforme interna; INL - camada nuclear interna; OPL - camada plexiforme externa; ONL - camada nuclear externa; ELM - membrana limitante externa (do inglês, <i>external limiting membrane</i>); PR1 - segmentos internos dos fotorreceptores; PR2 - segmentos externos dos fotorreceptores; RPE - epitélio pigmentado da retina; BM - membrana de Bruch (do inglês, <i>Bruch's membrane</i>). | 47 |
| Figura 5 - Esquema representativo do mapa de espessura macular obtido a partir do <i>software Spectralis®</i> (protocolo <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>). C (1 mm central), S3 (superior 1 - 3 mm), S6 (superior 3- 6 mm), T3 (temporal 1 - 3 mm), T6 (temporal 3 - 6 mm), I3 (inferior 1 - 3 mm), I6 (inferior 3 - 6 mm), N3 (nasal 1 - 3 mm) e N6 (nasal 3 - 6 mm). | 48 |
| Figura 6 - Medições da espessura coroideia em 13 localizações: na zona subfoveal e em intervalos de 500 µm até 1500 µm nasal, temporal, superior e inferior à fóvea. | 48 |
| Figura 7 - Espessura das várias camadas retinianas maculares nas 9 áreas ETDRS para o grupo de indivíduos com LES, grupo controlo e subgrupo de indivíduos com LES-NP. (a) RT - espessura retiniana total; (b) RNFL - camada de fibras nervosas retiniana; (c) GCL - camada de células ganglionares; (d) IPL - camada plexiforme interna; (e) INL - camada nuclear interna; (f) OPL - camada plexiforme externa; (g) ONL - camada nuclear externa; (h) PR – camada de fotorreceptores; (i) RPE - epitélio pigmentado da retina..... | 62 |
| Figura 8 - Associação entre a espessura coroideia e a pressão arterial média (PAM) nos grupos controlo e LES-II..... | 68 |
| Figura 9 - Associação entre a espessura coroideia e a duração da doença. | 71 |
| Figura 10 - Fluxograma do estudo de coorte prospetivo..... | 72 |

Figura 11 - Comparação da espessura das várias camadas retinianas nas visitas 1 e 2. (a) RT - espessura retiniana total; (b) RNFL - camada de fibras nervosas retiniana; (c) GCL - camada de células ganglionares; (d) IPL - camada plexiforme interna; (e) INL - camada nuclear interna; (f) OPL - camada plexiforme externa; (g) ONL - camada nuclear externa; (h) PR - camada de fotorrecetores; (i) RPE - epitélio pigmentado da retina. 77

ÍNDICE DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro I - Critérios de diagnóstico do LES definidos pelo ACR (revisão de 1997) | 19 |
| Quadro II - Critérios de classificação do lupus eritematoso sistémico (ACR-EULAR) | 20 |
| Quadro III - Síndromas neuropsiquiátricas no LES, de acordo com a nomenclatura do Colégio Americano de Reumatologia ¹³⁶ | 28 |
| Quadro IV - Procedimentos realizados nas três visitas | 44 |
| Quadro V - Prevalência de manifestações oftalmológicas em doentes com LES | 53 |
| Quadro VI - Comparação entre doentes com e sem toxicidade retiniana por hidroxicloroquina | 54 |
| Quadro VII - Características demográficas e clínicas dos participantes por grupo | 55 |
| Quadro VIII - História farmacológica dos doentes por grupo | 56 |
| Quadro IX - Comparação da espessura da pRNFL entre os grupos: média global e nos 6 setores | 57 |
| Quadro X - Resultados dos modelos de regressão multivariável – variável dependente: espessura da pRNFL | 58 |
| Quadro XI - Resultados dos modelos de regressão linear multivariável considerando o grupo LES-II – variável dependente: espessura da pRNFL | 59 |
| Quadro XII - Resultados dos modelos de regressão linear multivariável para a espessura da camada de fotorreceptores | 62 |
| Quadro XIII - Resultados dos modelos de regressão multivariável para a espessura da camada de fotorreceptores nos doentes com LES | 64 |
| Quadro XIV - Espessura coroideia (μm) nas 13 localizações, por grupo | 65 |
| Quadro XV - Resultados dos modelos de regressão linear multivariável para a espessura coroideia | 67 |
| Quadro XVI - Resultados dos modelos de regressão linear multivariável para a espessura coroideia nos doentes com LES | 70 |
| Quadro XVII - Características clínicas e demográficas dos doentes do grupo LES-II em ambas as visitas | 73 |
| Quadro XVIII - Espessura pRNFL (μm) a nível global e nos seis setores, em ambas as visitas | 74 |
| Quadro XIX - Resultados dos modelos de regressão multivariável – variável dependente: espessura da pRNFL | 75 |
| Quadro XX - Espessura coroideia (μm) nas 13 localizações nas visitas V1 e V2 | 76 |

RESUMO

Introdução: O lupus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune crónica do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida, que afeta preferencialmente mulheres jovens. Ao longo dos últimos anos, tem-se verificado um aumento quer da prevalência quer da incidência de LES a nível global. Estudos europeus apontam para uma prevalência de 37 a 123,4 casos por 100.000 pessoas, com uma incidência de 1,4 a 8,6 casos por 100.000 pessoas por ano. Apesar dos notáveis avanços que se têm verificado na monitorização e tratamento, o LES mantém-se uma doença com um impacto significativo na qualidade de vida, capacidade produtiva e na esperança média de vida.

Cerca de um terço dos doentes apresenta envolvimento oftalmológico, o qual pode preceder outras manifestações sistémicas, podendo afetar potencialmente qualquer estrutura do globo ocular, anexos e órbita. O envolvimento das estruturas do segmento posterior, particularmente da retina e corioideia, destaca-se quer pela sua potencial gravidade em termos de prognóstico da função visual quer pela sua relação com a atividade sistémica da doença. Para além das manifestações oftalmológicas relacionadas com a atividade inflamatória da doença, salientam-se ainda as resultantes de efeitos secundários da terapêutica, nomeadamente da corticoterapia e dos antimaláricos.

O envolvimento do sistema nervoso, designado LES neuropsiquiátrico (LES-NP), é frequente e com graus de gravidade muito distintos. Trata-se de uma entidade complexa, de etiologia multifatorial, que se associa a um significativo aumento da morbilidade e mortalidade. No entanto, vários estudos com exames de imagem estruturais e funcionais do sistema nervoso central, bem como estudos envolvendo testes cognitivos demonstraram uma proporção anormalmente elevada de alterações em indivíduos com LES assintomático, sem critérios de LES-NP. Estudos populacionais revelam igualmente uma incidência aumentada de demência em doentes com LES, comparativamente a indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo.

A tomografia de coerência ótica (OCT) é um exame não invasivo que permite a obtenção de imagens de alta resolução da retina, corioideia e nervo ótico. Nos últimos anos, a evolução desta tecnologia permitiu a criação de *softwares* capazes de identificar e medir as várias camadas da retina e corioideia com elevada precisão e fiabilidade.

Este projeto teve como objetivos principais a realização de um estudo epidemiológico das manifestações oftalmológicas associadas ao LES e a identificação de alterações estruturais na camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (pRNFL), nas diferentes camadas celulares maculares e na corioideia em doentes com LES sem envolvimento oftalmológico, em comparação

com indivíduos sem doença autoimune. Os doentes com LES foram posteriormente seguidos ao longo de pelo menos um ano, de forma a estudar a evolução das referidas alterações com o tempo. Pretendeu-se, igualmente, avaliar a relação das alterações estruturais retinianas e coróides com fatores demográficos, oculares e sistémicos.

Métodos: Esta investigação decorreu entre agosto de 2017 e agosto de 2019, no Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central e incluiu um estudo transversal, um estudo de caso-controlo e um estudo de coorte prospetivo. Numa primeira visita (V0), foram observados 161 doentes com LES, provenientes da Consulta de Doenças Autoimunes. Documentaram-se as características demográficas e clínicas e procedeu-se ao recrutamento dos participantes para comparecerem na visita V1 a fim de integrarem os estudos de caso-controlo e de coorte prospetivo. Recrutaram-se, igualmente, 50 indivíduos sem doença autoimune para o grupo controlo, provenientes da Consulta Geral de Oftalmologia. Todos os participantes foram submetidos a uma avaliação oftalmológica completa, que incluiu a realização de OCT de domínio espectral (SD-OCT) com e sem o *software Enhanced Depth Imaging* (EDI). Os doentes com LES atualmente ou previamente medicados com hidroxicloroquina (HCQ) realizaram também perimetria estática computadorizada 10-2 e autofluorescência fundoscópica, para excluir toxicidade macular. Após segmentação automática da imagem de SD-OCT, registou-se a espessura da pRNFL, a nível global e nos seis setores peripapilares. A espessura macular total e das várias camadas celulares foi também determinada nas nove áreas *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). A espessura coróideia foi medida manualmente em treze localizações: subfoveal e outros três pontos, com intervalos de 500 µm, nas direções superior, inferior, nasal e temporal relativamente à fóvea. No final do período de seguimento, os doentes com LES que integraram o estudo de coorte prospetivo repetiram a referida avaliação – visita V2. Apenas um olho de cada indivíduo foi aleatoriamente selecionado para análise nos estudos de caso-controlo e de coorte prospetivo. Na análise estatística foi considerado um nível de significância $\alpha=0,05$.

Resultados: A avaliação dos doentes em V0 revelou que 31,1% apresentavam pelo menos uma manifestação oftalmológica potencialmente atribuível ao LES. A manifestação mais frequente foi a síndrome de olho seco (12,4%), seguida da catarata (11,2%) e toxicidade macular por HCQ (11,2%). Entre os doentes com maculopatia por HCQ, dois apresentaram um padrão de SD-OCT atípico. Cinco doentes tinham glaucoma (3,1%), dois doentes (1,2%) apresentavam retinopatia lúpica e apenas um apresentava coroidopatia lúpica (0,6%).

Para a visita V1, foram recrutados 68 doentes com LES e 50 indivíduos sem doença autoimune (grupo controlo). Verificou-se que a pRNFL era significativamente mais fina nos doentes com LES

a nível global ($p=0,026$) e nos setores temporal superior ($p=0,007$) e temporal ($p=0,037$), comparativamente ao grupo controlo. Considerando apenas os doentes com LES, verificou-se que aqueles cronicamente medicados para a hipercolesterolemia, hipertensão arterial ou com anticoagulantes apresentavam uma redução significativa da pRNFL.

Comparativamente aos controlos, os doentes com LES apresentaram uma redução significativa da espessura da camada de fotorreceptores em cinco áreas ETDRS ($p<0,05$). Por outro lado, doentes com menor duração da doença apresentaram uma maior redução da espessura desta camada em todas as áreas estudadas. Considerando apenas o grupo de doentes com LES, verificou-se uma associação negativa significativa entre a espessura desta camada e o diagnóstico de LES-NP, índice de atividade sistémica, medicação crónica para hipercolesterolemia e para a hipertensão arterial. Não se verificaram diferenças com significado estatístico entre os grupos de estudo na espessura retiniana total bem como nas restantes camadas maculares.

Relativamente à espessura coróideia, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre doentes com LES e controlos. Contrariamente aos indivíduos do grupo controlo, nos doentes com LES verificou-se uma alteração do normal padrão de distribuição topográfica da espessura coróideia no polo posterior. Por outro lado, apenas neste grupo a espessura coróideia não apresentou variações significativas com os valores de pressão arterial média. A análise de regressão linear multivariável considerando apenas o grupo de doentes com LES revelou uma associação negativa entre a espessura coróideia e a medicação crónica com anticoagulantes, bem como com o diagnóstico de nefrite lúpica, em várias localizações.

Dos 68 doentes avaliados na visita V1, 65 compareceram na visita V2 (*attrition rate* de 4,6%). O tempo mediano de seguimento foi 12 meses. Comparativamente a V1, a análise da pRNFL revelou uma redução da espessura a nível global ($p=0,006$) e no setor temporal inferior ($p=0,017$). Doentes medicados à partida com anticoagulante ou anti-hipertensor apresentaram uma redução da espessura desta camada em algumas localizações. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na espessura das diversas camadas maculares ou coróideia no final do período de seguimento.

Conclusões: A avaliação clínica dos doentes com LES demonstrou que aproximadamente um terço apresenta envolvimento oftalmológico, o que está em linha com os dados da literatura existente. Porém, no nosso estudo verificou-se uma redução das manifestações relacionadas com a atividade sistémica da doença, particularmente da retinopatia e coroidopatia lúpicas, comparativamente a estudos anteriores. Em contrapartida, observou-se um aumento da

prevalência de catarata e glaucoma, bem como de maculopatia por HCQ. Estes resultados sugerem uma mudança de paradigma das manifestações oftalmológicas associadas ao LES. Esta tendência deve-se provavelmente a uma combinação de fatores que incluem um melhor controlo sistémico da doença e consequente aumento da sobrevida, fruto dos avanços terapêuticos observados ao longo dos últimos anos. A monitorização mais regular e a extraordinária melhoria dos métodos de diagnóstico oftalmológicos também contribuíram para estes resultados.

Os doentes com LES sem manifestações oftalmológicas apresentaram uma redução da pRNFL global e nos setores temporal superior e temporal, comparativamente aos indivíduos sem doença autoimune. A redução da espessura desta camada, particularmente nos setores temporais, poderá constituir um sinal indireto de neurodegeneração, tal como descrito para outras patologias. A análise de regressão linear multivariável nos doentes com LES sugere que os fatores de risco cardiovascular têm um efeito potenciador das referidas alterações neurodegenerativas. Os doentes com LES apresentaram, igualmente, uma redução da camada de fotorreceptores macular, comparativamente ao grupo controlo. Alterações subclínicas da circulação coroideia ou a produção de autoanticorpos específicos poderão justificar a redução seletiva desta camada. A análise sugere também que a lesão dos fotorreceptores será mais marcada em doentes com LES que apresentem envolvimento neuropsiquiátrico, pior controlo sistémico e fatores de risco cardiovascular. Parece, por outro lado, existir uma recuperação parcial da espessura desta camada com o tempo de diagnóstico, a qual poderá dever-se a um processo de remodelação retiniana.

Relativamente à espessura coroideia, as alterações encontradas nos doentes com LES comparativamente aos controlos apontam para a existência de alterações subtis de espessura, que poderão estar associadas a uma deficiência dos mecanismos de autorregulação vascular. A redução da espessura coroideia observada nos doentes medicados com anticoagulantes e com antecedentes de nefrite lúpica sugere a existência de um maior dano microvascular coroideu nestes subgrupos, que poderá refletir um estado mais avançado de lesão noutros territórios microvasculares sistémicos.

O estudo longitudinal confirmou o caráter progressivo da redução de espessura da pRNFL nos doentes com LES. Uma vez mais se verificou uma associação negativa entre a espessura desta camada e a medicação crónica, quer com anti-hipertensores, quer com anticoagulantes, enaltecendo a importância dos fatores de risco cardiovascular. Este estudo vem reforçar a hipótese da existência de um processo de neurodegeneração retiniana progressivo em doentes com LES.

Palavras-chave: corioideia; lupus eritematoso sistêmico; neurodegeneração; retina; tomografia de coerência ótica.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, autoimmune connective tissue disorder of unknown etiology that predominantly affects young women. Over the past few years, there has been an increase in the prevalence and incidence of SLE globally. European studies indicate a prevalence of 37 to 123.4 cases per 100,000 persons, with an incidence of 1.4 to 8.6 cases per 100,000 person-years. Despite the notable advances in the monitoring and treatment of SLE, it remains a disease with significant impact on quality of life, work productivity and average life expectancy.

Up to one-third of patients have ophthalmic involvement, which may precede extra-ocular systemic disease. SLE may affect almost any ocular structure, including the orbit and ocular adnexa. Posterior segment involvement, namely lupus retinopathy and choroidopathy, is particularly concerning given their potential for a devastating impact on visual prognosis and their relation with poor systemic disease control. In addition to disease-related ophthalmic complications, there are also those resulting from secondary effects of therapy, particularly corticosteroids and antimalarials.

Nervous system involvement, called neuropsychiatric SLE (NPSLE), is frequent and with varying degrees of severity. It is a complex and multifactorial entity, which is associated with a significant increase in morbidity and mortality. However, the frequency of some sort of neurologic impairment in SLE is unexpectedly high, even in asymptomatic patients without NPSLE criteria. Of note, patients with non-NPSLE perform worse in cognitive tests and present a significantly higher rate of structural and functional abnormalities in central nervous system imaging when compared to healthy controls. Moreover, a significant increase in the risk of dementia among SLE patients in population-based large scale studies has been identified.

Optical coherence tomography (OCT) is a safe and objective method that permits high-resolution cross-sectional images of the retina, the choroid and the optic nerve. In the last few years, this technique has evolved, allowing precise qualitative and quantitative evaluation of all retinal layers as well as the choroid with high repeatability and reproducibility.

The main objectives of this project were to carry out an epidemiological study of ophthalmic manifestations associated with SLE and to identify structural changes in the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL), in macular cell layers and in the choroid of patients with SLE without ocular involvement, compared to individuals without autoimmune disease. SLE patients were subsequently followed for at least one year, in order to study the evolution of these changes

over time. We also aimed to study the relationship of retinal and choroidal structural changes with demographic, ocular and systemic factors.

Methods: This research took place between August 2017 and August 2019, at Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. It included a cross-sectional study, a case-control study and a prospective cohort study. One hundred and sixty one patients with SLE from the Autoimmune Diseases Units were sent for a first study visit (V0). Demographic and clinical characteristics were recorded and patients were screened for inclusion/exclusion criteria to attend visit V1 and thus integrate the case-control and prospective cohort studies. Additionally, 50 individuals from the General Ophthalmology Department, without autoimmune disease, were recruited for the control group. All participants underwent a complete ophthalmological evaluation, which included the performance of spectral domain OCT (SD-OCT) with and without the Enhanced Depth Imaging (EDI) software. Patients with SLE currently or previously treated with hydroxychloroquine (HCQ) also underwent 10-2 macular automated threshold visual field testing and fundus autofluorescence imaging, to exclude macular toxicity. After automatic segmentation, the pRNFL thickness was recorded, globally and in the six peripapillary sectors. Total macular thickness and the thickness of each macular layer were also determined in the nine Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) subfields. Choroidal thickness (CT) was measured manually in thirteen locations: subfoveally and at three other points, with 500 μ m intervals, in the superior, inferior, nasal and temporal directions relative to the fovea. At the end of the follow-up period, those SLE patients who participated in the prospective cohort study repeated this assessment – visit V2. Only one eye from each participant was randomly selected for analysis in the case-control and prospective cohort studies. A level of significance $\alpha = 0.05$ was considered in the statistical analysis.

Results: At V0, 31.1% of patients presented at least one ophthalmic manifestation potentially attributable to SLE. The most frequent manifestation was dry eye syndrome (12.4%), immediately followed by cataracts (11.2%) and HCQ macular toxicity (11.2%). Among patients with HCQ maculopathy, two presented with an atypical SD-OCT pattern. Five patients (3.1%) presented with glaucoma, two patients (1.2%) presented with SLE retinopathy while only one presented with lupus choroidopathy (0.6%).

For visit V1, 68 patients with SLE and 50 subjects without autoimmune disease (control group) were recruited. The pRNFL was significantly thinner in the SLE group globally ($p=0.026$) and in the temporal superior ($p=0.007$) and temporal ($p=0.037$) sectors. In patients with SLE, chronic medication for hypercholesterolemia, hypertension and anticoagulants were associated with a significant thinning of the pRNFL.

Compared to the controls, patients with SLE presented significant thinning in the photoreceptor layer in five ETDRS areas ($p<0.05$). Shorter disease duration was associated with greater photoreceptor thinning in all ETDRS subfields. Neuropsychiatric SLE, higher disease activity and chronic medication for hypercholesterolemia and hypertension were associated with a thinner photoreceptor layer in the SLE group. No significant differences were observed in overall retinal thickness or the remaining macular layers between groups.

Considering choroidal thickness analysis, there were no statistically significant differences between patients with SLE and controls. Contrary to the control group, the normal topographic variation in CT throughout the posterior pole was not observed in the SLE group. Additionally, the CT of SLE patients did not respond to changes in mean arterial pressure, as opposed to what happened in the control group. Multivariable linear regression analysis in the SLE group alone revealed a significant negative association with anticoagulants and lupus nephritis in several locations.

Of the 68 patients evaluated at visit V1, 65 attended visit V2 (attrition rate of 4.6%). The median follow-up time was 12 months. Compared to V1, the pRNFL was significantly thinner globally ($p=0.006$) and at the temporal inferior sector ($p=0.017$). Patients under chronic medication with anticoagulants or anti-hypertensives at baseline had significantly thinner pRNFL in some locations. No significant changes were observed in the thickness of macular layers or choroid between study visits.

Conclusions: The clinical evaluation of SLE patients has shown that approximately one third have ophthalmological involvement, which is in line with data from the existing literature. However, we observed a significant reduction in the ophthalmic complications directly related to systemic disease activity, particularly lupus retinopathy and choroidopathy, compared to previous studies. On the other hand, there was an increase in the prevalence of cataract and glaucoma as well as HCQ maculopathy. The results of this study suggest a paradigm shift in the ophthalmological manifestations associated with SLE. These phenomena are a consequence of the improvements in the treatment of SLE over the last few years and the associated increase in life expectancy of these patients. More regular monitoring and the extraordinary advances in ophthalmic diagnostic methods also contributed to these results.

Patients with SLE without ophthalmic involvement presented a reduction in the pRNFL globally, in the temporal superior and temporal sectors, compared to individuals without autoimmune disease. pRNFL thinning, specifically involving the temporal sectors, might be an indirect sign of neurodegeneration, as already described in other diseases. The results of the multivariable linear

regression analysis in patients with SLE suggest that cardiovascular risk factors may have a potentiating effect on these neurodegenerative changes. Patients with SLE also presented a reduction in the photoreceptor layer thickness, compared to the control group. Damage to these cells may be triggered by subclinical changes in choroidal circulation. Specific autoantibodies targeting photoreceptors are another proposed mechanism. Multivariable linear regression analysis in SLE patients suggests that the damage to these cells may be more marked in patients with neuropsychiatric involvement, higher disease activity index and cardiovascular risk factors. There seems to be a partial recovery in the thickness of this layer with increasing disease duration which may be interpreted as a result of retinal remodeling.

Subtle choroidal thickness changes observed in patients with SLE, in comparison to controls, may be due to defective vascular autoregulation. The results of the multivariable analysis including only patients with SLE revealed a negative association between choroidal thickness and chronic medication with anticoagulants, as well as with the diagnosis of lupus nephritis. This association suggests the existence of greater choroidal microvascular damage in these subgroups, which may reflect a more advanced state of injury in other systemic microvascular territories.

The longitudinal study confirmed the progressive reduction of the pRNFL thickness in patients with SLE. Once again, there was a negative association between the thickness of this layer and chronic medication, either with antihypertensive agents or with anticoagulants, highlighting the importance of cardiovascular risk factors. This study reinforces the hypothesis that there is progressive retinal neurodegeneration in patients with SLE.

Key words: choroid; neurodegeneration; optical coherence tomography; retina; systemic lupus erythematosus.

ABREVIATURAS

| | |
|--------|---|
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AF | Angiografia fluoresceínica |
| AFF | Autofluorescência fundoscópica |
| ANA | Anticorpo antinuclear |
| AP | Antecedentes pessoais |
| ARA | <i>American Rheumatism Association</i> |
| ARN | Ácido ribonucleico |
| BILAG | <i>British Isles Lupus Assessment Group</i> |
| BM | Bruch's membrane |
| C | Setor central |
| CHULC | Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central |
| DAI | Doenças autoimunes |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic acid</i> |
| EC | Espessura coroideia |
| EDI | <i>Enhanced Depth Imaging</i> |
| ELM | <i>External limiting membrane</i> |
| ERG-mf | Eletrorretinograma multifocal |
| ETDRS | <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> |
| EULAR | <i>European League Against Rheumatism</i> |
| FC | Fluxo coroideu |
| FD | <i>Fourier Domain</i> |
| FDG | Fluorodesoxiglicose |
| G | Global |
| GCL | <i>Ganglion cell layer</i> |
| HCQ | Hidroxicloroquina |
| HLA | <i>Human leukocyte antigen</i> |
| IECA | Inibidor da enzima conversora de angiotensina |
| IFN | Interferão |
| IL | Interleucina |
| ILM | <i>Internal limiting membrane</i> |
| IMC | Índice de massa corporal |
| INL | <i>Inner nuclear layer</i> |
| IPL | <i>Inner plexiform layer</i> |
| IQR | <i>Interquartile range</i> |
| I3 | Setor macular inferior 3 mm |
| I6 | Setor macular inferior 6 mm |
| LES | Lupus eritematoso sistémico |
| LOESS | <i>Locally Weighted Scatterplot Smoothers</i> |
| LogMAR | Logaritmo do ângulo mínimo de resolução |
| MAVC | Melhor acuidade visual corrigida |
| MHC | <i>Major histocompatibility complex</i> |
| miARN | Micro-ácido ribonucleico |
| N | Nasal |
| NA | Não aplicável |
| NI | Nasal inferior |
| NMDA | N-metil-D-aspartato |
| NP | Neuropsiquiátrico |
| NS | Nasal superior |

| | |
|--------|--|
| N3 | Setor macular nasal 3 mm |
| N6 | Setor macular nasal 6 mm |
| OCT | <i>Optical coherence tomography</i> |
| OCTA | <i>Optical coherence tomography angiography</i> |
| ONL | <i>Outer nuclear layer</i> |
| OPL | <i>Outer plexiform layer</i> |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAM | Pressão arterial média |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PDN | Prednisona |
| PDS | Plataforma de Dados de Saúde |
| PEC | Perimetria estática computadorizada |
| PET | <i>Positron emission tomography</i> |
| PIO | Pressão intraocular |
| PP | Pressão de perfusão |
| PR | <i>Photoreceptors</i> |
| pRNFL | <i>Peripapillary retinal nerve fiber layer</i> |
| Q | Qualidade |
| r | Raio |
| RMN | Ressonância magnética nuclear |
| RNFL | <i>Retinal nerve fiber layer</i> |
| RPE | <i>Retinal pigment epithelium</i> |
| RT | <i>Retinal thickness</i> |
| SD | <i>Spectral domain</i> |
| SDI | <i>SLICC Damage Index</i> |
| SLAM | <i>Systemic Lupus Activity Measure</i> |
| SLE | <i>Systemic lupus erythematosus</i> |
| SLEDAI | <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> |
| SLICC | <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i> |
| SNC | Sistema nervoso central |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Science</i> |
| SS | <i>Swept source</i> |
| S3 | Setor macular superior 3 mm |
| S6 | Setor macular superior 6 mm |
| T | Temporal |
| TI | Temporal inferior |
| TNF | <i>Tumor necrosis factor</i> |
| TS | Temporal superior |
| T3 | Setor macular temporal 3 mm |
| T6 | Setor macular temporal 6 mm |

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

1.1. Introdução

O termo *lupus* tem origem no latim e significa literalmente lobo, tendo sido utilizado pelos romanos para designar lesões cutâneas semelhantes às provocadas por mordeduras de lobo. A primeira publicação médica que descreveu estas lesões cutâneas data de 1838, da autoria de Pierre Cazenave¹. Em 1845, Hebra descreveu o eritema facial avermelhado, em forma de borboleta, que estaria na origem da designação de lupus eritematoso, introduzida pela primeira vez por Cazenave, em 1852^{2,3}. No final do século XIX, Kaposi e Osler viriam a descrever o caráter sistémico e potencialmente letal da doença, atribuindo-lhe a designação que mantém hoje - lupus eritematoso sistémico^{4,5}.

O lupus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune crónica, de etiologia desconhecida, caracterizada pela produção de uma grande variedade de autoanticorpos, podendo afetar diversos órgãos e sistemas. É considerada o paradigma das doenças autoimunes sistémicas, caracterizando-se por um curso clínico altamente imprevisível, com períodos de exacerbação alternados com períodos de remissão. Devido à enorme variabilidade nas manifestações e curso clínico entre doentes, e no mesmo doente em diferentes períodos, o LES é uma doença complexa e de prognóstico muito variável^{6,7}.

1.2. Epidemiologia e impacto socioeconómico

O LES é uma doença com uma distribuição global, que atinge todos os grupos étnicos, porém com uma maior predileção pela população de origem africana, sendo a população caucasiana a menos afetada^{8,9}. Os estudos epidemiológicos revelam algumas variações regionais que refletem, por um lado, a distribuição étnica de cada país e, por outro, a capacidade de diagnóstico e de acesso aos cuidados de saúde. Nos Estados Unidos da América, a prevalência varia entre 72,8 e 178 casos por 100.000 de pessoas, com uma incidência de 4,9 a 6,9 casos por 100.000 pessoas por ano^{10,11,12,13,14,15,16}. Estudos Europeus reportam uma prevalência de 37 a 123,4 casos por 100.000 pessoas, com uma incidência de 1,4 a 8,6 casos por 100.000 pessoas

por ano^{17,18,19,20,21,22,23}. Em Portugal, de acordo com o estudo *EpiReumaPt*, a prevalência global de LES é de 100 casos por 100.000 pessoas, sendo significativamente maior em mulheres do que em homens (200/100.000 versus 40/100.000)²⁴.

A nível global, e ao longo das últimas quatro décadas, tem-se verificado um aumento da incidência e da prevalência, reflexo dos avanços ao nível do diagnóstico e tratamento destes doentes, com consequente aumento da sobrevida^{25,26}.

O LES afeta mais frequentemente mulheres em idade fértil, sendo o rácio mulher/homem aproximadamente de 9/1^{9,27,28}. Nos homens, o diagnóstico tende a ser mais tardio e o prognóstico mais desfavorável^{29,26}.

Apesar dos avanços nos últimos anos, que conduziram a uma redução sustentada da mortalidade desde o início do século XXI, o LES continua a ser uma doença com um impacto importante na mortalidade e na qualidade de vida³⁰. Um estudo recente, conduzido no Reino Unido, concluiu que a taxa de mortalidade por todas as causas em doentes com LES era superior ao dobro da referente à população saudável da mesma idade e sexo³¹. Estudos populacionais apontam uma probabilidade de sobrevida aos 5 anos de 95%, aos 10 anos de 91%, aos 15 anos de 85% e aos 20 anos de 78%³². As principais causas de mortalidade no início da doença são devidas a infeções e exacerbações inflamatórias, enquanto a mortalidade tardia se deve essencialmente a doença cardiovascular e complicações tardias da corticoterapia prolongada³².

Tratando-se de uma doença que afeta preferencialmente jovens em idade produtiva, com um profundo impacto na qualidade de vida e na produtividade, quer dos doentes quer dos seus cuidadores, terá inevitavelmente avultados custos para as famílias e para a sociedade³³. A avaliação do impacto socioeconómico de uma doença deve incluir uma análise dos custos diretos, indiretos e intangíveis. Os custos diretos dizem respeito a todos os recursos utilizados no tratamento e seguimento da doença, podendo dividir-se em custos médicos (que incluem medicação, internamentos, exames complementares, honorários dos profissionais, reabilitação, entre outros) e custos não médicos (que incluem por exemplo transportes). As estimativas dos custos diretos variam entre 4.800 e 33.000 dólares anuais por doente, sendo superiores em doentes com maior atividade da doença^{34,35}. Os custos indiretos, que incluem perda de produtividade (do próprio ou do cuidador) relacionada com a morbilidade ou mortalidade da doença, ascendem aos 14.000 dólares por ano por doente³⁵. Os custos intangíveis dizem respeito a depressão, ansiedade, desconforto ou dor relacionada com a doença ou seu tratamento. Estes custos são difíceis de quantificar monetariamente, sendo habitualmente avaliados em estudos de qualidade de vida^{36,35}.

1.3. Etiologia e patogénese

Tal como outras doenças autoimunes, o LES tem por base uma perda de tolerância aos antígenos do próprio (*self*), o que leva a que um certo grau de autorreatividade ou autoimunidade fisiológica se transforme num estado de autoimunidade patológico, causador de doença³⁷. Trata-se uma doença multifatorial, para a qual contribuem fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, bem como alterações nos mecanismos de imunidade inata e adaptativa. Da interação destes fatores etiológicos resulta uma resposta imunitária anormal caracterizada por:

- 1) ativação dos mecanismos de imunidade inata (células dendríticas) por antígenos do próprio (ácido desoxirribonucleico (ADN)/proteína, ácido ribonucleico (ARN)/proteína, fosfolípidos);
- 2) diminuição do limiar de ativação dos mecanismos de imunidade adaptativa (linfócitos T e B específicos de antígeno);
- 3) produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente fator de necrose tumoral- α (TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor- α*), interferão-1 (IFN-1), IFN-2, interleucina-10 (IL-10), entre outros;
- 3) ineficiência das células T CD4+ e CD8+ inibitórias e imunorreguladoras;
- 4) produção de autoanticorpos e imunocomplexos, com consequente ativação do complemento;
- 5) alteração dos mecanismos de eliminação de células apoptóticas e de imunocomplexos³⁸.

Com o tempo, a inflamação crónica origina lesão irreversível a nível dos rins, artérias, pulmões e outros órgãos-alvo (Figura 1).

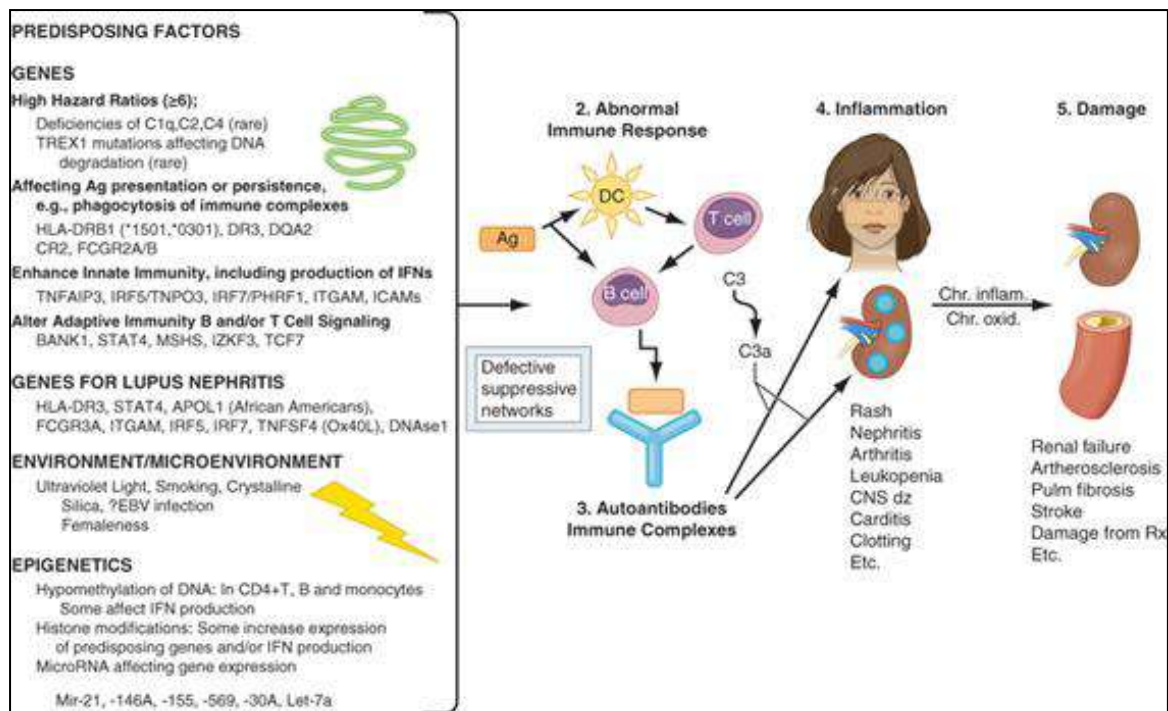


Figura 1 - Fatores predisponentes e patogênese do lupus eritematoso sistêmico. Fonte: Jameson JL et al. Systemic lupus erythematosus. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. McGraw-Hill; 2018. Permissão de utilização concedida por McGraw-Hill Education a 21 de Outubro de 2019.

1.3.1. Fatores genéticos

Estudos realizados em famílias com vários casos de LES revelaram, desde cedo, um aumento da suscetibilidade, o que sugeriu a influência de fatores genéticos^{39,40} na patogênese da doença. Por outro lado, verificou-se que gêmeos monozigóticos apresentam uma probabilidade de ambos terem doença cerca de oito vezes superior à de gêmeos dizigóticos⁴¹. Desde então, ao longo dos últimos anos, vários genes predisponentes foram identificados⁴². De entre os genes identificados, destacam-se os do locus MHC (do inglês, *major histocompatibility complex*), que engloba genes dos complexos MHC I e II (apresentadores de antígenos) e MHC III (não apresentadores de antígenos). Os genes do complexo MHC III englobam os genes dos fatores do complemento e de citocinas como o TNF^{43,39}. Vários outros genes fora do locus MHC têm sido identificados, destacando-se os genes envolvidos na reparação do ADN (p. ex. TREX 1)⁴⁴, sobreprodução de interferon-I (p. ex. STING e TREX 1)⁴², apoptose⁴⁵, tolerância⁴⁵ e eliminação de antígenos do próprio.

1.3.2. Fatores epigenéticos

Nos últimos anos, a regulação epigenética aberrante tem emergido como um importante fator patogénico no LES. A epigenética diz respeito a alterações reversíveis e potencialmente hereditárias da expressão genética, sem alteração do código genético. Os mecanismos envolvidos são a metilação do ADN, modificação das histonas e micro-ARN (miARN)⁴⁶. Os fatores epigenéticos fornecem uma explicação adicional para os fatores genéticos, ajudando a explicar o facto de a concordância entre gémeos monozigóticos ser de apenas 20%⁴⁷. Por outro lado, corroboram a importância de fatores ambientais (p. ex. infeções e radiação ultravioleta) e internos (p. ex. hormonas e *stress*). Sabe-se também que alguns fármacos, como os inibidores da metilação do ADN, procainamida e 5-azacitidina, induzem alterações epigenéticas, causando quadros *lupus-like*^{48,46}.

1.3.3. Fatores hormonais

Como já foi referido, o LES ocorre preferencialmente em mulheres em idade reprodutiva, enaltecendo o efeito dos estrogénios na sua patogénese. Por outro lado, a suplementação com estrogénios exógenos, quer como contraceptivos orais quer como terapia hormonal de substituição aumenta o risco de LES em mulheres⁴⁹. Este aumento de suscetibilidade deve-se ao facto de os estrogénios terem um papel importante na maturação, seleção e ativação de células B, bem como na quebra da tolerância imunológica^{50,51}.

1.3.4. Fatores ambientais

A exposição a radiação ultravioleta pode exacerbar as manifestações cutâneas do LES e causar reativações da doença⁵². Acredita-se que o mecanismo fisiopatológico se deva ao aumento da apoptose das células cutâneas, bem como à alteração do ADN e proteínas intracelulares, tornando-as antigénicas^{52,38,39}.

O tabagismo é outro fator de risco para LES, sendo vários os mecanismos propostos: interação com o haplotipo HLA (do inglês, *human leukocyte antigen*), estimulando a produção de autoanticorpos; estimulação dos mecanismos de imunidade inata; aumento da incidência de infeções respiratórias que poderão por sua vez ser desencadeadoras de autoimunidade; e estimulação da apoptose nas vias aéreas o que poderá desencadear e perpetuar a resposta autoimune³⁹.

Agentes infecciosos, como por exemplo o vírus Epstein-Barr, também são apontados como fatores de risco para LES, quer devido à sua ação proinflamatória, quer pela possibilidade de desencadear fenómenos de mimetismo molecular³⁹.

Por fim, a exposição a químicos poderá também aumentar o risco de LES. Alguns fármacos, como a procainamida, tiazidas, inibidores da bomba de prótons ou o IFN- α podem desencadear reações *lupus-like* reversíveis, quer por fenómenos epigenéticos de modificação do ADN, quer por modulação da resposta imunitária (p. ex. IFN- α)⁵³. A exposição ocupacional a metais pesados como o mercúrio, sílica, aminas aromáticas ou organofosfatos também pode aumentar a suscetibilidade por mecanismos semelhantes^{54,53,55}.

1.4. Diagnóstico

Tendo em conta o carácter multissistémico, o curso clínico imprevisível e a variabilidade de padrões serológicos, o diagnóstico de LES é frequentemente desafiante. Para facilitar o diagnóstico e uniformizar a inclusão de doentes em ensaios clínicos, vários critérios de classificação foram propostos ao longo dos anos. Em 1971, a *American Rheumatism Association* (ARA) propôs critérios preliminares para a classificação do LES⁵⁶, os quais foram revistos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1982 e 1997^{57,58}. Os critérios do ACR viriam a ser usados universalmente durante vários anos. A versão dos critérios ACR revista em 1997, que foi utilizada na metodologia dos trabalhos desenvolvidos no âmbito desta tese de doutoramento, é apresentada no Quadro I.

Em 2012, o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) propôs um novo sistema de classificação com maior sensibilidade, porém menor especificidade que os critérios ACR de 1997^{59,60}. Já em 2019, o ACR em colaboração com a *European League Against Rheumatism* (EULAR) propuseram um novo sistema de classificação, que apresenta uma especificidade semelhante aos critérios ACR de 1997 e uma sensibilidade semelhante aos critérios SLICC de 2012 (sensibilidade 96,1% e especificidade 93,4%)^{61,62}. Este novo sistema de classificação inclui os anticorpos antinucleares como critério obrigatório e organiza os restantes critérios hierarquicamente por grupos com diferente peso diagnóstico (Quadro II).

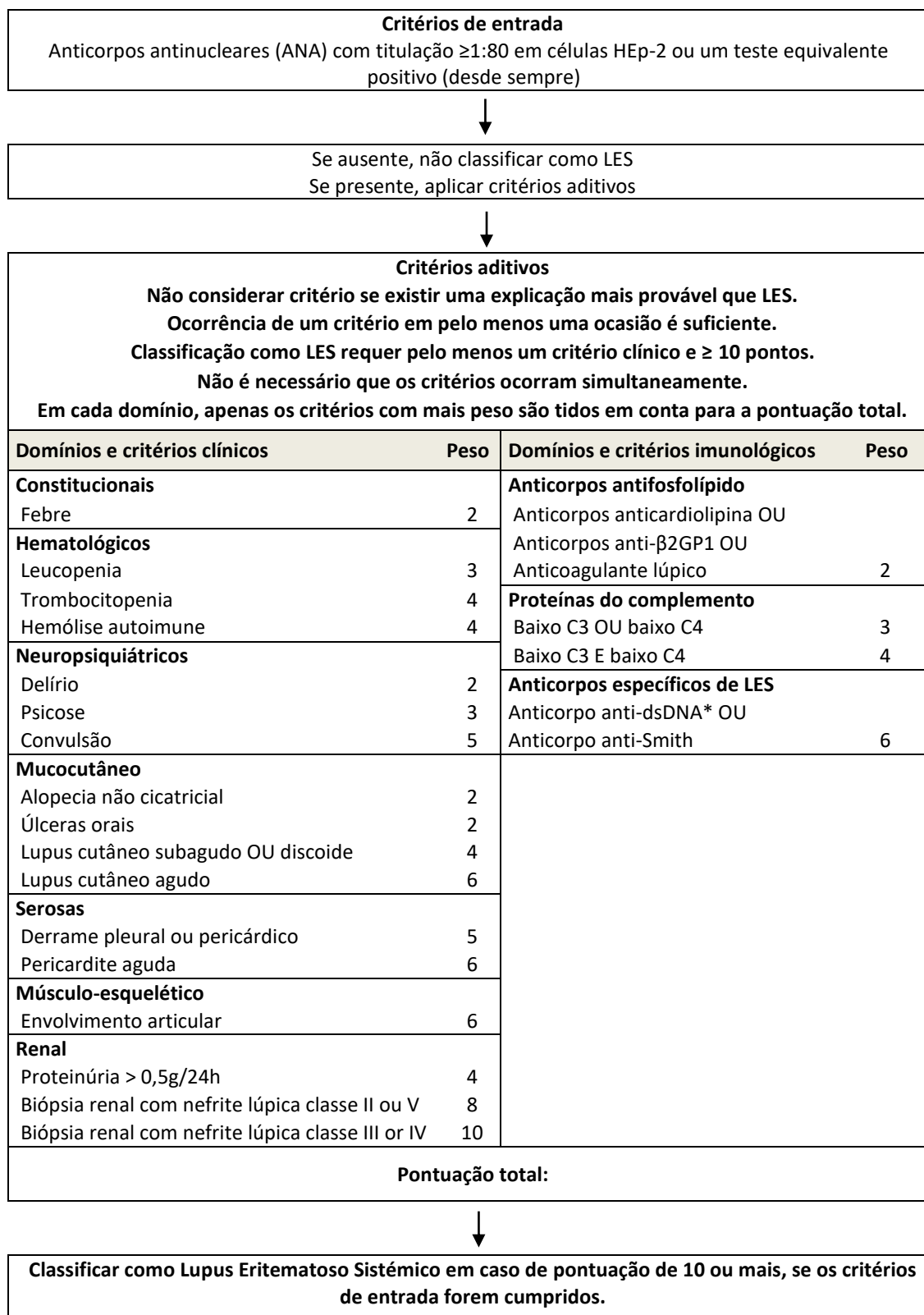
Quadro I - Critérios de diagnóstico do LES definidos pelo ACR (revisão de 1997)

| Critério | Definição |
|---------------------------------|---|
| 1. Eritema malar | Eritema fixo, plano ou com relevo, sobre as eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial |
| 2. Lesão discoide | Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia |
| 3. Fotossensibilidade | Eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do doente ou observação pelo médico |
| 4. Úlceras orais | Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico |
| 5. Artrite | Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame |
| 6. Serosite | a) Pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural <u>ou</u> b) Pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico |
| 7. Alteração renal | a) Proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ se não quantificada <u>ou</u> b) Cilindros celulares – podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos |
| 8. Alteração neurológica | a) Convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose ou alterações do equilíbrio hidroeletrólítico) <u>ou</u> b) Psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose ou alterações do equilíbrio hidroeletrólítico) |
| 9. Alteração hematológica | a) Anemia hemolítica com reticulocitose <u>ou</u> b) Leucopenia de menos de 4000/mm ³ em duas ou mais ocasiões <u>ou</u> c) Linfopenia de menos de 1500/mm ³ em duas ou mais ocasiões <u>ou</u> d) Trombocitopenia de menos de 100.000/mm ³ , na ausência de uso de fármacos causadores |
| 10. Alteração imunológica | a) Presença de anticorpo anti-ADN nativo <u>ou</u> b) Presença de anticorpo anti-Sm <u>ou</u> c) Presença de anticorpos antifosfolípidos baseados em: 1. concentração sérica anormal de anticorpos IgG ou IgM anticardiolipina 2. teste positivo para anticoagulante lúpico, usando um teste padrão 3. VDRL falso-positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo |
| 11. Anticorpo antinuclear (ANA) | Título anormal de ANA por imunofluorescência ou método equivalente, em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos |

Se quatro ou mais destes critérios forem verificados em qualquer altura do curso clínico, o diagnóstico de LES é provável (especificidade de aproximadamente 95% e sensibilidade de aproximadamente 75%).

Adaptado de: Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997. Sep;40(9):1725.

Quadro II - Critérios de classificação do lupus eritematoso sistêmico (ACR-EULAR)



Critérios adicionais pertencentes ao mesmo grupo não devem ser considerados.

Adaptado de: Aringer M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019 Sep;78(9):1151-1159.

1.5. Avaliação da atividade sistêmica e lesão de órgãos-alvo

A avaliação e quantificação da atividade sistêmica da doença é essencial, não só na prática clínica diária para orientar as decisões terapêuticas, como também para fins de investigação clínica. Porém, a natureza complexa do LES, com flutuações frequentes dos níveis de atividade, envolvimento mono ou multiorgânico e a grande variabilidade de manifestações entre diferentes doentes e no mesmo doente ao longo do tempo, tornam esta tarefa desafiante. A multiplicidade de escalas de medição validadas desde o início dos anos 80 é o reflexo dessa complexidade^{63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73}. Entre estas, destaca-se o índice BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*), publicado em 1988 e revisto em 2004 (BILAG-2004)^{64,72}, que classifica a atividade da doença em 8 sistemas, numa escala ordinal (de A a E), baseada na intenção de tratar. O índice SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*), publicado em 1988 e revisto em 1991, mede a atividade da doença no último mês e inclui 23 manifestações clínicas em nove sistemas e 7 parâmetros laboratoriais, que são somados originando um índice de 0 a 81⁷⁴. Outro índice de medição da atividade da doença é o SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), desenvolvido na Universidade de Toronto, em 1985, que mede a atividade da doença nos últimos 10 dias⁶⁵. Este consiste em 24 variáveis clínicas e laboratoriais, abrangendo nove sistemas, com diferentes fatores de ponderação, de acordo com a gravidade. Cada parâmetro possui uma pontuação de 1 a 8, sendo a pontuação total máxima de 105 (Anexo I). A escala SLEDAI foi elaborada com base num modelo de avaliação completa da atividade da doença, após consenso de um grupo de peritos, seguido da aplicação de modelos de regressão para determinar o peso relativo de cada parâmetro avaliado⁷³. Ao longo dos anos, a escala SLEDAI foi amplamente utilizada tendo provado a sua validade, fiabilidade, reprodutibilidade e sensibilidade às mudanças no estado de atividade em vários estudos observacionais⁷³. Estas razões, associadas à experiência da sua utilização na prática clínica e em estudos prévios na nossa instituição, levaram a que esta fosse a escala escolhida para avaliação dos doentes nos estudos incluídos nesta tese.

Em virtude do caráter crónico da doença, surgiu a necessidade de criar escalas que definissem o dano cumulativo dos órgãos-alvo. Com este objetivo, o *Systemic Lupus International Collaborating Centre Clinics (SLICC) Working Group* desenvolveu a escala SDI (*SLICC Damage Index*)⁷⁵. Esta escala avalia 12 sistemas e inclui lesão orgânica resultante da atividade continuada da doença, de efeitos adversos da medicação ou resultante de doença intercorrente (p. ex. eventos isquémicos, diabetes *mellitus* ou neoplasia).

2. ENVOLVIMENTO OFTALMOLÓGICO NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

2.1. Introdução

O envolvimento oftalmológico ocorre em cerca de um terço dos doentes com LES, podendo por vezes preceder as manifestações sistêmicas⁷⁶. Potencialmente, qualquer estrutura do globo ocular, anexos e órbita podem ser afetados no contexto do LES⁷⁷. O envolvimento ocular pode resultar da atividade da doença ou de complicações da terapêutica sistémica ou tópica⁷⁸. Embora não conste dos critérios de diagnóstico de LES^{62,58}, o envolvimento oftalmológico é considerado em escalas de atividade da doença como a SLEDAI⁶⁵ e a BILAG-2004⁷², bem como na escala de dano SDI⁷⁵. De entre as manifestações oftalmológicas, a mais frequente na maioria das séries é a queratoconjuntivite sicca^{79,80,81,82}. Porém, o envolvimento do segmento posterior (nomeadamente da retina e coróideia) destaca-se pela sua potencial gravidade em termos de prognóstico visual, bem como pela sua relação frequente com a atividade sistémica e envolvimento do sistema nervoso central (SNC)⁷⁶.

2.2. Órbita e anexos

O envolvimento orbitário é raro, podendo ser uni ou bilateral^{83,84,85}. O quadro clínico é variável, podendo causar edema palpebral e/ou periorbitário, ptose, dor, proptose ou enoftalmia, quemose, diminuição da acuidade visual e restrição dos movimentos oculares. Dependendo da extensão e estruturas envolvidas, pode apresentar-se com um quadro típico de miosite orbitária^{84,86}, vasculite ou paniculite, fazendo diagnóstico diferencial com celulite bacteriana⁸⁵. A vasculite orbitária pode complicar-se com neuropatia ótica isquémica ou isquémia ocular aguda⁸⁷. A paniculite orbitária pode ocorrer independentemente, porém surge frequentemente associada a lesões de lupus discóide periorbitárias^{88,89}.

As lesões do tipo lupus discóide podem aparecer nas pálpebras, tipicamente na pálpebra inferior⁹⁰, sendo lesões caracteristicamente descamativas, ligeiramente elevadas e eritematosas, podendo envolver a margem palpebral, sendo por vezes difícil o diagnóstico diferencial com blefarite ou eczema palpebral^{91,92}. A longo prazo pode complicar-se com madarose, entrópion ou ectrópion cicatriciais⁹¹.

2.3. Segmento anterior

A queratoconjuntivite *sicca* ou síndrome do olho seco é a manifestação ocular mais frequente em doentes com LES, ocorrendo em cerca de 33% dos casos.

Pode ou não associar-se a síndrome de Sjögren, sendo este diagnóstico comum em doentes com LES (aproximadamente 9,2%)⁹³.

Entre as manifestações corneanas, incluem-se as complicações da queratoconjuntivite *sicca*, nomeadamente a queratite ponteadas superficial, queratite filamentar ou úlceras de córnea⁷⁶. Outras manifestações corneanas mais raras são a queratite ulcerativa periférica, frequentemente associada a doença ativa, endotelite e queratite intersticial^{94,95}.

A esclerite tem uma incidência de 2%, sendo mais frequentemente do tipo anterior não necrotizante, difusa ou nodular, embora possa também manifestar-se com esclerite posterior ou necrotizante^{96,79}. A episclerite também pode ocorrer em aproximadamente 2,4 % dos doentes com LES, sendo caracteristicamente autolimitada, raramente necessitando de tratamento⁹⁷.

A uveíte associada ao LES é caracteristicamente anterior e não granulomatosa e tem sido reportada com uma prevalência que varia entre 0,1 e 4,8%^{98,99}.

2.4. Segmento posterior

Retina

A retinopatia lúpica ocorre em 7 a 29% dos doentes com LES, estando intimamente ligada à atividade da doença sistémica^{76,100,101}. Existe também uma associação significativa entre esta complicação e o envolvimento do SNC e renal, sendo um fator de prognóstico negativo para a sobrevida^{102,103,79}. A retinopatia é geralmente bilateral, embora possa ser assimétrica.

A lesão retiniana direta no LES tem por base três mecanismos fisiopatológicos, os quais podem combinar-se: microangiopatia, vasculite retiniana e oclusão vascular maior.

A microangiopatia resulta da microembolização vascular e da deposição de imunocomplexos nas paredes dos vasos. Clinicamente observam-se hemorragias intrarretinianas, microaneurismas, edema, exsudados duros e manchas algodonoas¹⁰⁴. A análise histopatológica revela depósitos de imunoglobulinas e complemento, infiltrado inflamatório monocelular perivascular e raramente necrose fibrinóide^{78,105}.

A vasculite retiniana é uma apresentação mais rara, porém a mais grave da retinopatia lúpica. Trata-se de uma vasculite venosa e arterial e o seu diagnóstico correlaciona-se com a síndrome de anticorpos antifosfolípido, bem como com vasculite do SNC^{101,106}. Histopatologicamente, caracteriza-se por alterações fibrinóides e formação de trombos, sem uma vasculite verdadeira¹⁰⁷.

A oclusão vascular major representa o espectro mais grave da retinopatia lúpica, podendo apresentar-se com oclusão venosa ou arterial retinianas ou com um quadro semelhante a retinopatia de Purtscher, resultante da microembolização de múltiplos pequenos vasos⁷⁶. Associa-se também com frequência à síndrome de anticorpos antifosfolípido¹⁰⁸.

Pode também ocorrer lesão retiniana indireta, secundária à hipertensão arterial, consequência do envolvimento renal ou de corticoterapia prolongada.

Coroideia

A coroidopatia lúpica ocorre em aproximadamente 1% dos doentes, podendo surgir isoladamente ou associada a retinopatia lúpica^{109,110}. É geralmente um indicador de atividade da doença sistêmica, estando frequentemente relacionada com envolvimento renal e do SNC⁷⁸. Clinicamente pode manifestar-se com um ou múltiplos focos de descolamento exsudativo da retina, descolamento do epitélio pigmentado da retina, epiteliopatia pigmentar, isquemia ou efusão coroideia⁷⁶. Alterações subtis na circulação coroideia foram também demonstradas com angiografia com verde de indocianina em doentes com nefrite lúpica, sem outros sinais de envolvimento ocular^{110,111}.

2.5. Manifestações neuroftalmológicas

As manifestações neuroftalmológicas são raras, ocorrendo em 3,6% dos adultos com LES⁷⁹. De entre estas, a mais frequente é a neuropatia ótica, diagnosticada em cerca de 1% dos doentes. A apresentação mais frequente é a nevrite ótica, que tem um prognóstico visual moderado a grave, embora habitualmente com resposta favorável à corticoterapia precoce^{112,113,114}. Alguns doentes apresentam-se com um quadro de neuromielite ótica, com teste positivo para anticorpos antiaquaporina-4. A neuromielite ótica tem pior prognóstico funcional, mesmo com altas doses de corticosteroides ou plasmaferese¹¹⁵. Mais raramente, a neuropatia ótica pode ser de causa isquêmica^{116,117}.

As alterações do equilíbrio oculomotor causadas por parésias de pares cranianos, doença microvascular ou oftalmoplegia nuclear podem ocorrer em até 29% dos doentes¹¹⁸.

O envolvimento do córtex occipital pode originar alucinações visuais, nistagmo, defeitos do campo visual ou cegueira cortical⁷⁸. Outras manifestações raras são a quiasmopatia, hipertensão intracraniana idiopática, amaurose fugaz, dissociação luz-perto e blefarospasmo¹¹⁹.

2.6. Toxicidade ocular associada ao tratamento

O tratamento do LES é complexo e idealmente multidisciplinar. Estão disponíveis várias alternativas terapêuticas, nomeadamente anti-inflamatórios não esteróides, antimaláricos, corticosteroides, imunossupressores e agentes biológicos. Entre estes fármacos, destacam-se os antimaláricos e os corticosteroides, quer pela sua importância no algoritmo terapêutico quer pelo seu potencial para causar efeitos adversos oftalmológicos.

Antimaláricos

A cloroquina e a hidroxicloroquina (HCQ) são antimaláricos com propriedades imunomoduladoras. Tendo em conta o seu perfil mais favorável de efeitos adversos, a HCQ tem sido muito utilizada no tratamento de doenças autoimunes. Nos últimos anos, a HCQ assumiu-se como a pedra basilar do tratamento de manutenção do LES. Este fármaco tem um benefício comprovado na redução da frequência de exacerbações, redução da lesão de órgãos-alvo e melhoria da sobrevida de doentes com LES^{120,121}. Adicionalmente trata-se de um fármaco pouco dispendioso, com um perfil muito favorável de toxicidade sistémica e que diminui a incidência de complicações da gravidez, de diabetes *mellitus*, de eventos trombóticos e de dislipidémia^{122,123}. Porém, dada a sua grande afinidade pela melanina, a HCQ acumula-se no epitélio pigmentado da retina com potencial para causar retinopatia, uma das complicações mais temidas dos antimaláricos¹²⁴. A prevalência de retinopatia tem aumentado nos últimos anos devido ao aumento da exposição e melhoria dos métodos de rastreio. Em estudos recentes, essa complicação pode ocorrer em até 7,5 a 13% dos doentes medicados cronicamente^{125,126}. O principal fator de risco para a retinotoxicidade é uma dose diária excessiva, superior a 5,0 mg/kg do peso real, aumentando de incidência com a duração do tratamento. Outros fatores de risco major são a duração da terapêutica superior a 5 anos, insuficiência renal, terapia concomitante com tamoxifeno, bem como patologia macular ou

retiniana prévia, quer por aumento da suscetibilidade, quer por dificultarem o diagnóstico precoce¹²⁴. Estudos por tomografia de coerência ótica de domínio espectral (SD-OCT, do inglês *spectral domain optical coherence tomography*) demonstraram que a toxicidade afeta primariamente as camadas retinianas externas, com lesão focal da camada dos fotorreceptores, seguido de lesão do epitélio pigmentado da retina¹²⁷. Topograficamente, a retinotoxicidade da HCQ afeta inicialmente a região parafoveal, com despigmentação progressiva do epitélio pigmentado da retina, poupando a fóvea, e culminando numa maculopatia em alvo bilateral. A exceção a este padrão topográfico são os indivíduos de ascendência asiática, em cujo dano inicial surge numa zona extramacular mais periférica, próximo das arcadas vasculares^{128,129}. Com a exposição continuada, a lesão estrutural e funcional estende-se a toda a mácula e, eventualmente, a toda a retina, com diminuição da acuidade visual, constrição do campo visual e nictalopia. A detecção precoce de toxicidade é pois da maior importância, devido à irreversibilidade do déficit visual associado, o qual pode mesmo progredir durante anos nos casos de diagnóstico tardio¹³⁰.

As recomendações da Academia Americana de Oftalmologia para o rastreio consistem num exame inicial para excluir patologia retiniana e avaliação do risco, seguido de exames anuais com início 5 anos após a introdução da medicação. Este período deverá ser encurtado em doentes com fatores de risco para toxicidade. Relativamente aos exames complementares, todos os doentes deverão realizar um exame funcional – perimetria estática computadorizada (PEC) macular – e um exame complementar objetivo – preferencialmente SD-OCT. Outros exames complementares objetivos como a eletroretinografia multifocal (ERG-mf) e a autofluorescência fundoscópica (FAF) poderão ser utilizados em alternativa ao SD-OCT ou como terceiro exame, em casos de dúvida diagnóstica¹²⁴.

A cloroquina e, menos frequentemente, a HCQ podem também depositar-se no epitélio corneano, originando um quadro de córnea verticilata. Estes depósitos surgem nas primeiras 2 a 3 semanas de terapêutica e são geralmente reversíveis, sem implicações em termos de prognóstico visual ou relação com a toxicidade retiniana^{131,124}. A HCQ e a cloroquina podem também provocar disfunção transitória na acomodação¹³².

Corticosteroides

A terapia crónica com corticosteroides associa-se a um aumento do risco de glaucoma e catarata. Estudos recentes reportam um aumento do diagnóstico quer de catarata quer de glaucoma em doentes com LES, cuja frequência é de 29% e 3% respetivamente^{80,133}. Este

aumento comparativamente a estudos mais antigos deve-se provavelmente ao aumento da longevidade e uma melhoria do diagnóstico.

3. ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO

3.1. Introdução

O envolvimento do sistema nervoso no LES é frequente, sendo reportado em 12 a 95% dos doentes¹³⁴, associando-se a um aumento significativo da morbilidade e mortalidade¹³⁵. Este alargado intervalo de prevalências, reportadas nos diversos estudos, deve-se à multiplicidade de eventos neurológicos ou psiquiátricos que podem ocorrer no contexto do LES. Com o intuito de uniformizar a nomenclatura e facilitar o diagnóstico, em 1999, o Colégio Americano de Reumatologia definiu 19 síndromas neuropsiquiátricas e seus critérios de diagnóstico^{136,137}. Esta nomenclatura incluiu 12 síndromas do SNC e 7 do sistema nervoso periférico (Quadro III)¹³⁶.

Quadro III - Síndromas neuropsiquiátricas no LES, de acordo com a nomenclatura do Colégio Americano de Reumatologia¹³⁶

| Sistema nervoso central | Sistema nervoso periférico |
|--------------------------|----------------------------|
| Meningite asséptica | Síndrome de Guillain-Barré |
| Doença cerebrovascular | Neuropatia autonómica |
| Síndrome desmielinizante | Mononeuropatia |
| Cefaleias | Miastenia gravis |
| Distúrbio do movimento | Neuropatia craniana |
| Mielopatia | Plexopatia |
| Convulsões | Polineuropatia |
| Estado confusional agudo | |
| Distúrbio de ansiedade | |
| Disfunção cognitiva | |
| Distúrbio do humor | |
| Psicose | |

Entre estas síndromas, contam-se manifestações major como a doença cerebrovascular, meningite asséptica, síndrome de Guillain-Barré ou convulsões, bem como manifestações mais subtis, nomeadamente cefaleias, alterações do humor ou disfunção cognitiva. Porém, o diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico (LES-NP) determina que estes eventos neuropsiquiátricos sejam atribuíveis à doença de base, uma vez que algumas destas manifestações podem surgir de

forma fortuita, devido a doença concomitante ou como consequência do tratamento (p. ex. infecções ou psicose pós-corticoterapia).

A maioria das síndromas neuropsiquiátricas ocorre na apresentação ou no primeiro ano após o diagnóstico de LES, sendo que em 40 a 50% dos casos surgem em contexto de atividade generalizada da doença^{138,139}. No entanto, esta associação nem sempre é fácil, o que dificulta sobremaneira o diagnóstico de LES-NP. A somar à falta de especificidade da maioria dos eventos neuropsiquiátricos, não existe nenhum biomarcador laboratorial ou imagiológico universalmente aceite para o diagnóstico de LES-NP. Porém, independentemente do estabelecimento do diagnóstico de LES-NP, a importância clínica destes eventos neuropsiquiátricos é evidenciada pela sua associação a um decréscimo da qualidade de vida autorreportada e por se constituírem como fatores negativos independentes para a sobrevivência aos 5 e 10 anos^{140,141,142}.

Atualmente, o método de imagem de escolha no contexto do LES-NP é a ressonância magnética nuclear (RMN), que evidencia caracteristicamente uma atrofia das substâncias branca e cinzenta, envolvendo preferencialmente o lobo frontal e temporal¹⁴³. É também possível associar determinadas alterações imagiológicas a diferentes síndromas neuropsiquiátricas e padrões imunológicos^{144,145}. No entanto, cerca de 50% dos doentes com LES-NP não apresentam alterações na RMN¹³⁹. Por outro lado, até 53% dos doentes com LES sem história de manifestações neuropsiquiátricas apresentam alterações morfológicas na RMN crânio-encefálica, o que representa uma percentagem significativamente superior quando comparados com controlos saudáveis^{146,147,135}. Por estas razões, a RMN não é suficiente para estudar o envolvimento do SNC nestes doentes. Estudos com RMN funcional revelaram padrões alterados de ativação cortical em áreas sensoriomotoras, em algumas regiões dos lobos frontal e temporal e nas vias óticas, quer em doentes com LES-NP, quer em doentes com LES sem manifestações neuropsiquiátricas^{148,149}. Um estudo por tomografia por emissão de positrões (PET, do inglês *positron emission tomography*) com 18-fluorodesoxiglicose (¹⁸FDG), para medir o fluxo sanguíneo e o consumo de glicose em cérebros de doentes recém-diagnosticados com LES e sem eventos neuropsiquiátricos, revelou um aumento do consumo de ¹⁸FDG (hipermetabolismo), que se correlacionou com os níveis de atividade sistémica da doença¹⁵⁰.

No seu conjunto, estes estudos sugerem que o envolvimento do SNC no contexto do LES é um processo contínuo e progressivo, no qual o LES-NP constitui o expoente máximo. A atividade inflamatória sistémica associa-se a inflamação cerebral desde estádios precoces da história natural da doença, independentemente da existência de eventos neuropsiquiátricos¹⁵⁰. A inflamação crónica, por sua vez, gera alterações estruturais corticais progressivas que se

correlacionam quer com o estado de atividade sistémica¹⁵¹, quer com o tempo decorrido desde o diagnóstico de LES¹⁵².

3.2. Fisiopatologia do LES neuropsiquiátrico

O LES-NP é uma entidade complexa e, ainda hoje, objeto de intenso debate na comunidade científica. Em teoria, a sua fisiopatologia é multifatorial, envolvendo diversos mecanismos de lesão neuronal: produção de autoanticorpos antineurónio, deposição de complexos imunes, microangiopatia trombótica e/ou inflamatória, quebra da barreira hematoencefálica e produção intratecal de citocinas proinflamatórias^{153,154}. Caracteriza-se por um estado de inflamação neuronal basal que se inicia precocemente na história natural da doença, agravando-se durante as exacerbações e que eventualmente resulta em morte neuronal¹⁵⁰.

Verificou-se um aumento do risco de LES-NP em doentes com polimorfismo da apolipoproteína E, o qual também constitui um marcador de risco para várias doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer^{155,156}. Mais recentemente, foi documentado um aumento do risco de LES-NP em doentes com variantes do gene TREX 1, envolvido na regulação da apoptose e *stress* oxidativo¹⁵⁷.

Os anticorpos antifosfolípido são os autoanticorpos com maior potencial de lesão cerebral no LES. Existe uma proporção significativamente maior de títulos positivos destes anticorpos em doentes com LES-NP, comparativamente aos restantes doentes com LES¹⁵⁸. São vários os mecanismos patogénicos dos anticorpos antifosfolípido, alguns ainda alvos de especulação. Para além do seu efeito protrombótico, os anticorpos antifosfolípido aumentam a expressão de moléculas de adesão celular e de citocinas proinflamatórias pelo endotélio, desta forma potenciando a resposta inflamatória local^{135,159}. Alguns estudos sugerem também que estes anticorpos têm a capacidade de se ligar diretamente ao tecido nervoso, alterando a sua função e exercendo um efeito patogénico direto¹⁶⁰. Foram também identificados anticorpos antineurónio, com efeito citotóxico direto¹⁵⁸, destacando-se, entre estes, o anticorpo antirribossoma P que se associa a atrofia do hipocampo e alterações da memória nos doentes com LES-NP^{161,162}. Títulos elevados deste anticorpo no sangue e no líquido cefalorraquidiano também revelaram uma forte associação com a psicose associada ao LES-NP^{163,164}. Os títulos de autoanticorpos contra o recetor NMDA (N-metil-D-aspartato) estão igualmente elevados em doentes com LES-NP. Estes recetores são responsáveis pela plasticidade sináptica atividade-dependente e potenciação de longo prazo, subjacentes aos processos de aprendizagem e memória^{165,166,167}. A presença de

autoanticorpos contra a proteína-2 associada a microtúbulos também se correlacionou com alguns eventos neuropsiquiátricos, nomeadamente psicose, convulsões, neuropatia e encefalite¹⁶⁸.

Vários estudos têm demonstrado um aumento dos níveis de diversas citocinas proinflamatórias no líquido cefalorraquidiano, nomeadamente de IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α ^{169,170}. Estas citocinas, por sua vez, promovem a síntese de metaloproteínases de matriz, que são enzimas proteolíticas suscetíveis de originar lesão do parênquima cerebral. De fato, em doentes com LES e envolvimento do SNC verifica-se um aumento dos níveis intratecais de metaloproteinase-9, o qual se correlaciona com os níveis de IL-6 e IL-8¹³⁵. Estes mecanismos são corroborados pelo aumento significativo dos biomarcadores de morte de células neuronais e astrocíticas no líquido cefalorraquidiano dos doentes com LES-NP, nomeadamente de neurofilamentos, proteína Tau e proteína ácida fibrilar astroglial¹⁷¹.

Adicionalmente, no cérebro de doentes com inflamação sistémica crónica, verifica-se disfunção mitocondrial e alteração do acoplamento metabólico neurónio-glia, resultado do aumento do *stress* oxidativo. Como consequência, ocorre uma redução da expressão de genes associados à plasticidade sináptica e um aumento na expressão de genes associados à resposta ao *stress*^{172,173}. Por outro lado, as espécies reativas de oxigénio, juntamente com as células imunitárias ativadas e as citocinas proinflamatórias, como o TNF- α e a IL-1 β , induzem diretamente a apoptose neuronal^{134,174}.

No seu conjunto, estes factos sugerem que a inflamação sistémica conduz a um estado de crise energética cerebral que reduz a sua atividade sináptica, assemelhando-se ao processo de envelhecimento cerebral¹³⁴.

3.3. Degeneração do sistema nervoso central associada ao LES

O conceito de neurodegeneração é complexo e a sua definição está longe de reunir consenso. Em termos genéricos, diz respeito a qualquer condição patológica na qual exista perda primária da estrutura e/ou função neuronal. Na prática, as doenças neurodegenerativas abrangem um vasto leque de doenças neurológicas com expressões patológicas e clínicas muito heterogéneas, que afetam um subtipo específico de neurónios, num determinado sistema anátomo-funcional. Caracterizam-se por terem um curso crónico e inexorável e uma causa geralmente indeterminada. Inclui também algumas doenças em que, apesar de se conhecer a causa (p. ex.

doença de Huntington, causada por uma mutação no gene HTT), o mecanismo pelo qual se desencadeia a doença é meramente especulativo¹⁷⁵. Enquadram-se nesta definição algumas centenas de síndromas, na maioria dos quais é possível identificar perda difusa ou focal de neurónios, com gliose reativa.

Diversos estudos sustentam a existência de neurodegeneração associada ao LES. Além das já descritas alterações imagiológicas, diversos estudos utilizando testes neurocognitivos revelam disfunção cognitiva em doentes com LES, mesmo sem critérios de LES-NP^{176,177,178,179}. A percentagem de doentes com disfunção cognitiva varia entre 20 e 80% e inclui alterações na atenção, funções executivas, velocidade de processamento, memória e aprendizagem, capacidade de visão espacial e funções psicomotoras¹⁸⁰. Estudos recentes de larga escala demonstraram igualmente uma incidência aumentada de demência em doentes com LES, comparativamente à população saudável da mesma idade e sexo¹⁸¹. Por outro lado, existe uma correlação significativa entre a existência de alterações estruturais na RMN crânio-encefálica e os níveis de biomarcadores de morte neuronal e astrogliar no líquido cefalorraquidiano de doentes com LES¹⁷¹. Em suma, os sinais de disfunção e lesão estrutural neuronal progressiva, acompanhados de sinais indiretos de morte celular ao nível do SNC, suportam o conceito de um processo neurodegenerativo crónico associado ao LES.

4. IMAGIOLOGIA DA RETINA, COROIDEIA E NERVO ÓTICO NO LES

4.1. Angiografia fluoresceínica e com verde de indocianina

A angiografia fluoresceínica é um exame importante na avaliação da retinopatia lúpica, pois permite evidenciar e documentar alterações vasculares, nomeadamente difusão transmural, edema macular e microaneurismas, em doentes com microangiopatia e/ou vasculite retiniana. A angiografia fluoresceínica pode também evidenciar oclusões venosas ou arteriais major, áreas de isquémia ou neovascularização, bem como microembolizações múltiplas de pequenos vasos, num quadro de retinopatia tipo Purtscher^{182,183}. Poderá igualmente ser útil para confirmar a existência de edema da papila perante a suspeita de neuropatia ótica. Em caso de coroidopatia lúpica, a angiografia fluoresceínica apresenta um atraso do preenchimento vascular ou áreas de não perfusão. Em situações mais graves de coroidopatia pode também evidenciar zonas de difusão e acumulação de contraste subretiniano, correspondente a áreas de descolamento exsudativo de retina¹⁰⁹.

A angiografia com verde de indocianina é superior à angiografia fluoresceínica no estudo da corioideia. Caracteristicamente, em caso de coroidopatia lúpica, evidencia hipofluorescência transitória nos tempos precoces por atraso de perfusão, seguido de hiperfluorescência difusa nos tempos tardios, consequência de hiperpermeabilidade vascular. É possível observar também um aumento da tortuosidade dos grandes vasos corioideus e focos dispersos de hiperfluorescência nos tempos intermédios, que se acredita que correspondam a depósitos de complexos imunes no estroma corioideu e na membrana de Bruch¹⁸⁴.

4.2. Tomografia de coerência ótica

A primeira referência à utilização do OCT na prática clínica data de 1991¹⁸⁵. Desde então, verificou-se uma significativa evolução desta tecnologia, a qual permitiu expandir as suas aplicações na Oftalmologia e, também, noutras especialidades. Hoje em dia, o OCT assume-se como uma ferramenta indispensável em Oftalmologia, quer na prática clínica diária, quer na investigação básica e clínica, afirmando-se como uma das mais importantes inovações tecnológicas das últimas décadas.

O OCT é um método complementar de diagnóstico fiável, reproduzível, não invasivo, que permite obter imagens de elevada resolução da retina, corioideia e nervo ótico, utilizando um

princípio semelhante à ecografia. Um feixe de luz infravermelho é projetado na retina ou nervo ótico e, à medida que o feixe de luz atravessa as estruturas em observação, os fótons constituintes vão sofrendo dispersão, absorção e reflexão. É da análise dos fótons refletidos na mesma direção do feixe incidente que é criado o elemento básico do tomograma, designado *A-scan*. O conjunto dos vários *A-scans* contíguos constitui o tomograma propriamente dito ou *B-scan*. A aquisição de vários *B-scans*, por sua vez, permite a construção de uma imagem tridimensional. A análise dos fótons refletidos tem por base o princípio da interferometria de baixa coerência, sendo o interferômetro mais utilizado o interferômetro de Michelson^{186,187}. De acordo com este princípio, o feixe de luz original é dividido em dois feixes que percorrem caminhos perpendiculares. No extremo de um desses caminhos está um espelho de referência que reflete o feixe de volta; no extremo do outro caminho está a amostra a analisar. Os dois feixes refletidos recombinam-se e o feixe de interferência resultante pode ser analisado¹⁸⁸. Há duas formas principais para de análise do feixe de interferência: por Domínio de Tempo (TD, do inglês *Time Domain*) e por Domínio de Fourier (FD, do inglês *Fourier Domain*): este último pode ser subdividido em Domínio Espectral (SD, do inglês *Spectral Domain*) e *Swept Source* (SS).

A análise por domínio de tempo faz variar o tamanho do caminho ótico no braço de referência, alterando a posição do espelho de referência entre dois pontos (que correspondem aos limites da profundidade a analisar). O sinal proveniente do detetor será constituído por uma sequência de variações rápidas de intensidade, correspondendo à reflexão nas diferentes estruturas anatómicas ou camadas celulares.

Havia porém a necessidade de aumentar a velocidade de obtenção de imagens, o que implicava nesta fase aumentar a velocidade de varrimento do espelho de referência. Foi na tentativa de aumentar a eficiência que surgiu a tecnologia *Fourier Domain*, que consiste na obtenção de imagem a partir do interferograma espectral. Com esta técnica, o espelho de referência fica estático e a análise dos fótons do feixe de interferência é feita simultaneamente para cada *A-scan* utilizando uma operação matemática conhecida por transformação de Fourier. Na tecnologia de Domínio Espectral, a extração da informação do interferograma espectral é feita recorrendo a uma série de detetores lineares espectralmente separados, um processo designado espectrometria. Desta forma, melhorou-se a velocidade de aquisição de imagem, reduzindo as perdas óticas durante o varrimento, o que por sua vez melhora a relação sinal-ruído.

A outra variante da técnica de *Fourier Domain*, utiliza uma fonte de laser sintonizável, de banda muito estreita cujo comprimento de onda varia rapidamente entre dois limites (*swept source OCT*). A extração da informação do feixe de interferência é feita não por espectrometria, mas

por um detetor simples. Neste caso, a frequência ótica de emissão do laser é “varrida” ao longo de uma banda espectral larga, e os componentes espectrais deixam de ser codificados por uma separação espacial, passando a ser codificados por uma separação temporal. Este método permite aumentar a eficiência da detecção (comparativamente aos detetores lineares), aumentando a rapidez do exame, com uma melhor relação sinal-ruído.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos algoritmos que permitem a segmentação automática das camadas da retina, com elevada reprodutibilidade¹⁸⁹. A avaliação e segmentação da coroideia também se tornaram possíveis com o SS-OCT e com o desenvolvimento do *software Enhanced Depth Imaging* (EDI) para o SD-OCT¹⁹⁰. Deste modo, o OCT tornou-se uma ferramenta de avaliação não só qualitativa mas também quantitativa das estruturas observadas.

O OCT permite ainda obter segmentações da imagem do plano coronal, *en face* (do francês, em frente). A imagem *en face* é construída por *software* a partir dos vários tomogramas modo B. Para tal é necessário que os vários cortes modo B estejam suficientemente contíguos (< 30 µm) para que a reconstrução coronal seja interpretável clinicamente. Este tipo de imagem pode ser obtido quer com SD-OCT quer com SS-OCT.

Mais recentemente foi desenvolvida a angiografia OCT (OCTA, do inglês *optical coherence tomography angiography*) que, além da informação estrutural, fornece informação do fluxo sanguíneo, utilizando o movimento normal dos eritrócitos, sem necessitar de contraste endovenoso. A análise do sinal do OCT para obter o movimento dos eritrócitos baseia-se na variação de fase, variação do contraste e/ou na variação de amplitude do sinal no mesmo sítio em tempos diferentes. Para tal, procede à comparação de múltiplos *B-scans* adquiridos consecutivamente no mesmo local. Utiliza algoritmos que permitem detetar alterações entre imagens consecutivas (descorrelação). Assim, no caso de tecidos estacionários existe uma elevada correlação entre imagens consecutivas, enquanto no caso de células em movimento, como os eritrócitos, existe baixa correlação (ou elevada descorrelação) entre imagens consecutivas, deste modo identificando o fluxo sanguíneo^{191,192}.

Inicialmente utilizado em áreas como o glaucoma e doenças retinianas, nos últimos anos, em virtude dos avanços relatados, o OCT tem-se afirmado progressivamente como um biomarcador de neurodegeneração em doenças como a esclerose múltipla¹⁹³, doença de Parkinson¹⁹⁴, doença de Alzheimer¹⁹⁵ e diabetes *mellitus*¹⁹⁶.

CAPÍTULO II – OBJETIVOS

1. OBJETIVO GERAL

Estudar as manifestações oftalmológicas associadas ao LES e identificar alterações estruturais da retina e da coroideia em doentes com LES sem retinopatia, neuropatia ou coroidopatia clínicas.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudar as manifestações oftalmológicas numa amostra de doentes com LES, incluindo manifestações relacionadas com a toxicidade da terapêutica.
2. Comparar a espessura da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (pRNFL, do inglês *peripapillary retinal nerve fiber layer*) entre indivíduos com LES sem manifestações oftalmológicas e um grupo controlo, no qual foram excluídas doenças autoimunes.
3. Comparar a espessura macular total e das diferentes camadas celulares maculares entre indivíduos com LES sem manifestações oftalmológicas e um grupo controlo, no qual foram excluídas doenças autoimunes.
4. Comparar a espessura coroideia entre indivíduos com LES sem manifestações oftalmológicas e um grupo controlo, no qual foram excluídas doenças autoimunes.
5. Identificar variáveis demográficas (idade, sexo), sistémicas (pressão arterial média (PAM), duração da doença, índice de atividade da doença, presença de nefrite lúpica, envolvimento neuropsiquiátrico, síndrome do anticorpo antifosfolípido, medicação com HCQ e dose cumulativa, entre outras) e oculares (acuidade visual, equivalente esférico, comprimento axial, pressão intraocular) que possam estar associadas com as alterações da pRNFL, mácula e coroideia em doentes com LES.
6. Estudar prospectivamente as alterações da pRNFL, da mácula e coroideia numa coorte de doentes com LES sem envolvimento oftalmológico, identificando fatores demográficos, sistémicos e oculares que se possam associar a estas alterações.
7. Criar uma coorte de doentes com LES, cujo recrutamento continuará para além do prazo de conclusão deste projeto, de modo a permitir o estudo a longo prazo de alterações estruturais na retina, coroideia e pRNFL.

CAPÍTULO III – MÉTODOS

1. LOCAL DE EXECUÇÃO

Este projeto foi realizado no serviço de Oftalmologia e nas Unidades de Doenças Autoimunes do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC), entre agosto de 2017 e agosto de 2019.

2. AMOSTRA

Foi recrutada uma amostra de conveniência de 161 doentes inscritos na consulta de doenças autoimunes da Unidade de Doenças Autoimunes do serviço de Medicina 7.2 do Hospital Curry Cabral e da Unidade de Doenças Autoimunes do Serviço de Medicina 3 do Hospital de Santo António Dos Capuchos, com o diagnóstico LES, de acordo com os critérios revistos do Colégio Americano de Reumatologia⁵⁸. A partir desta amostra, foi selecionada uma segunda amostra de 68 doentes com LES e sem manifestações oftalmológicas, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, que integraram o estudo de caso-controlo e o estudo de coorte prospetivo. O cálculo da dimensão desta segunda amostra foi efetuado tendo por base a informação respeitante à espessura das camadas retinianas de doentes com LES e em controlos obtida no estudo publicado por Liu et al.¹⁹⁷, bem como a informação respeitante à espessura coroideia obtida no estudo de Ferreira et al.¹⁹⁸. Foi calculada tendo em conta uma potência de 80%, um coeficiente de confiança de 95% e uma percentagem previsível de 10% de indivíduos perdidos para *follow up*.

Para o grupo controlo foi recrutada uma amostra de 50 doentes inscritos na Consulta de Oftalmologia Geral do CHULC. Nos indivíduos deste grupo foi excluída doença autoimune, com base na história clínica e na consulta da Plataforma de Dados de Saúde (PDS).

Nos doentes que integraram os estudos de caso-controlo e de coorte prospetivo, apenas um olho foi selecionado aleatoriamente para estudo.

3. CONSENTIMENTO INFORMADO E PROTEÇÃO DE DADOS PESSOAIS

O estudo foi aprovado pelas Comissões de Ética do CHULC (processo nº 471/2017) e da Faculdade de Ciências Médicas / NOVA Medical School da Universidade NOVA de Lisboa (processo nº 23/2017/CEFCM) e obteve um parecer positivo da Comissão Nacional de Proteção de Dados (autorização nº 8994/2017).

Cada participante assinou o Consentimento Informado antes da sua inclusão no estudo.

No que diz respeito à privacidade e proteção de dados pessoais, os dados foram pseudoanonimizados antes de se proceder ao seu tratamento e análise estatística.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.1. Critérios de Inclusão

4.1.1. Para o estudo transversal:

- Doentes com o diagnóstico confirmado de LES, com idade compreendida entre os 18 e os 80 anos;
- Capacidade mental para entender o estudo em causa.

4.1.2. Para os estudos de caso-controlo e de coorte prospetivo:

Grupo de doentes com LES (casos):

- Doentes com o diagnóstico confirmado de LES, com idade compreendida entre os 18 e os 80 anos;
- Capacidade mental para entender o estudo em causa;
- Ausência de sinais de neuropatia ótica, retinopatia ou coroidopatia lúpicas evidentes ao exame objetivo.

Grupo controlo:

- Indivíduos sem história de doença autoimune;
- Idade compreendida entre os 18 e os 80 anos;

- Capacidade mental para entender o estudo em causa.

4.2. Critérios de Exclusão (para todos os participantes dos estudos de caso-controlo e de coorte prospetivo)

Condições oftalmológicas:

- Antecedentes pessoais (AP) ou sinais de neuropatia ótica, retinopatia ou coroidopatia lúpicas;
- Erro refrativo superior a 5 dioptrias (D) e/ou comprimento axial superior a 25 mm no olho estudado;
- Astigmatismo querático > 3 D;
- AP ou diagnóstico de patologia retiniana, corioideia e/ou do nervo ótico concomitante (ex: oclusão vascular ou outras patologias vasculares retinianas, degenerescência macular ligada à idade, retinopatia por HCQ, distrofia macular, hipertensão ocular, glaucoma ou neuropatia ótica de outra etiologia);
- Diagnóstico ou AP de outras patologias oftalmológicas como uveíte ou neoplasias;
- AP de cirurgia ocular (laser ou convencional);
- Má adesão à terapêutica ou às consultas de seguimento;
- Opacidades dos meios que não permitam a obtenção de boas imagens na autofluorescência fundoscópica ou OCT.

Condições sistémicas:

- Diagnóstico de diabetes *mellitus*;
- Gravidez;
- Diagnóstico de doenças neurodegenerativas, como doença de Parkinson ou Alzheimer;
- Patologia intracraniana ou orbitária conhecida.

5. DESENHO EPIDEMIOLÓGICO E PLANEAMENTO

O presente projeto de investigação consistiu, numa primeira fase, num estudo transversal. Neste foram avaliados doentes consecutivos, com o diagnóstico confirmado de LES, provenientes da consulta de Doenças Autoimunes do CHULC. Na primeira visita (V0), procedeu-se ao registo das características demográficas e clínicas dos doentes, tendo funcionado também como momento

de recrutamento de doentes com LES que cumprissem os critérios de inclusão para os estudos de caso-controlo e de coorte prospetivo (Grupo LES-II). Na visita V0, procedeu-se igualmente ao recrutamento de indivíduos sem doença autoimune (Grupo Controlo), provenientes da Consulta de Oftalmologia Geral do CHULC, que cumprissem os critérios de inclusão.

Na visita V1, a espessuras das camadas retinianas maculares, da pRNFL e da coroideia foram comparadas entre doentes com LES sem manifestações oftalmológicas (Grupo LES-II) e indivíduos do grupo controlo - estudo de caso-controlo.

Os doentes do Grupo LES-II que compareceram na visita V1 integraram o estudo de coorte prospetivo e foram reavaliados ao fim de um período de seguimento de pelo menos um ano - visita V2 - de forma a avaliar a evolução das diferentes camadas da retina e coroideia.

Os doentes do grupo LES-II foram também avaliados por um especialista em doenças autoimunes num intervalo de tempo inferior a um mês relativamente às visitas V1 e V2.

Foram também estudadas as associações entre as alterações estruturais na retina e coroideia e as características demográficas (idade, sexo), variáveis sistémicas (índice de massa corporal (IMC), PAM, medicação sistémica), variáveis oculares (comprimento axial, equivalente esférico, melhor acuidade visual corrigida, pressão intraocular) e comorbilidades sistémicas associadas ao LES (duração da doença, índice de atividade, dose cumulativa de HCQ, nefrite lúpica, LES-NP, síndrome de anticorpo antifosfolípido e síndrome de Sjögren).

Na Figura 2 está representado o fluxograma metodológico dos vários estudos.

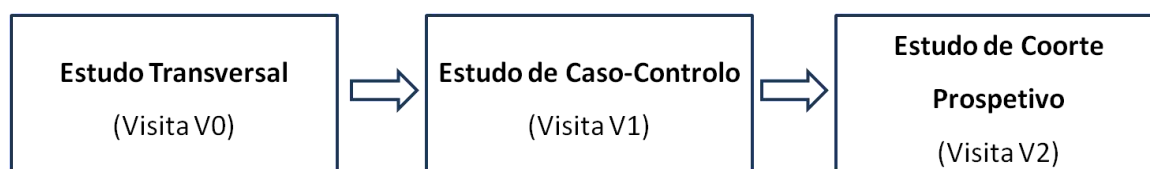


Figura 2 - Fluxograma cronológico dos diferentes estudos.

6. PROCEDIMENTOS

Na visita V0, que decorreu entre agosto de 2017 e agosto de 2019, todos os doentes consecutivos provenientes da Consulta de Doenças Autoimunes com diagnóstico confirmado de LES foram observados e convidados a participar no estudo. Nesta visita, foi explicado o âmbito e objetivos do estudo, tendo sido obtido um consentimento informado assinado pelo participante. Foram registados os dados demográficos, os AP sistémicos (incluindo a história farmacológica

detalhada) e oftalmológicos e foi realizada uma observação oftalmológica detalhada que incluiu a avaliação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), refração, biomicroscopia, teste de Schirmer I com anestesia tópica, coloração com fluoresceína, tonometria de aplanção de Goldmann e fundoscopia sob midríase farmacológica. Nos doentes medicados com HCQ ou que já tivessem feito esta medicação no passado, procedeu-se também ao rastreio de toxicidade retiniana com PEC macular, SD-OCT e autofluorescência fundoscópica (AFF). Em todos os doentes cujos exames anteriores levantassem a suspeita da existência de toxicidade, realizou-se também ERG-mf.

De entre os indivíduos com LES avaliados na visita V0, foi recrutada uma amostra para integrar os estudos de caso-controlo e coorte prospetivo (Grupo LES-II), de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos e os critérios de dimensão da amostra previamente descritos. Na visita V0, tal como referido, procedeu-se também ao recrutamento de indivíduos sem história de doença autoimune, para constituir o grupo controlo. Estes indivíduos foram sujeitos às mesmas intervenções descritas para os indivíduos com LES.

Na visita V1, os participantes do grupo controlo e os do grupo LES-II foram submetidos a biometria ótica e SD-OCT. A pressão arterial foi medida a todos os participantes antes da realização do SD-OCT, tendo sido registadas a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD).

Na visita V2, os participantes do Grupo LES-II foram reavaliados à mesma hora da visita V1. Foi repetida a história clínica e uma avaliação oftalmológica completa: MAVC, refração, biomicroscopia, tonometria de aplanção de Goldmann, fundoscopia sob midríase farmacológica e SD-OCT. Os doentes medicados com HCQ repetiram igualmente a PEC macular e a AFF (e, em caso de dúvida, também a ERG-mf), para excluir o desenvolvimento de maculopatia tóxica. A pressão arterial foi novamente medida antes do SD-OCT, com registo da PAS e PAD.

Os doentes do grupo LES-II foram avaliados por um especialista em doenças autoimunes num intervalo de tempo inferior a um mês relativamente às visitas V1 e V2. Nestas duas consultas, procedeu-se a um exame físico completo e exames laboratoriais necessários para avaliar o envolvimento sistémico e grau de atividade sistémico da doença.

No quadro IV estão indicados os procedimentos realizados em cada momento do estudo.

Quadro IV - Procedimentos realizados nas três visitas

| Consultas / Procedimentos | Visita V0 | Visita V1 | Visita V2 |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Consulta de Oftalmologia | X | X | X |
| Consulta de DAI | | X | X |
| História clínica | X | | X |
| MAVC | X | | X |
| Refração | X | | X |
| Biomicroscopia | X | | X |
| Teste de Schirmer I | X | | |
| Coloração com fluoresceína | X | | |
| Tonometria | X | | X |
| Fundoscopia | X | | X |
| Rastreio toxicidade HCQ | X | | X |
| SD-OCT | X | X | X |
| Biometria | | X | |
| Pressão arterial | | X | X |

DAI – doenças autoimunes, HCQ – hidroxicloroquina, MAVC – melhor acuidade visual corrigida, SD-OCT – *spectral domain-optical coherence tomography*

6.1. Avaliação em Consulta de Doenças Autoimunes

Os doentes do grupo LES-II foram avaliados em Consulta de Doenças Autoimunes, por um médico especialista experiente, num intervalo inferior a um mês relativamente aos momentos das visitas V1 e V2. Nestas consultas foi realizada uma história clínica, um exame físico completo e prescritos exames analíticos adequados para determinar o envolvimento sistémico e estado de atividade da doença – índice SLEDAI (Anexo I).

6.2. Acuidade Visual

A MAVC para longe, para cada olho, foi avaliada utilizando a escala de Snellen. O valor foi depois convertido para o logaritmo do ângulo mínimo de resolução (logMAR).

6.3. Teste de Schirmer I

O teste de Schirmer I foi realizado em ambos os olhos após aplicação de uma gota cloridrato de oxibuprocaina 4 mg/ml. Cinco minutos após a colocação do colírio anestésico, procedeu-se à limpeza do fundo de saco conjuntival inferior com microesponja. De seguida, aplicaram-se as tiras de Schirmer na junção do terço médio com o terço externo do fundo de saco conjuntival inferior, evitando o contacto com a córnea. Ao fim de 5 minutos, removeram-se as tiras e fez-se a leitura do comprimento da zona humedecida. Considerou-se o teste positivo quando esse comprimento foi inferior ou igual a 5 mm¹⁹⁹.

6.4. Pressão Intraocular

A pressão intraocular (PIO) foi medida com tonómetro de aplanação de Goldmann, antes da midríase farmacológica. Foi medida três vezes em cada doente e registada a média desses valores.

6.5. Pressão Arterial

A pressão arterial foi medida na posição sentada, no braço esquerdo, utilizando um esfigmomanómetro automático. Registaram-se os valores da PAS e PAD e calculou-se a PAM, de acordo com a fórmula:

$$\text{PAM} = \text{PAD} + 1/3 (\text{PAS} - \text{PAD})$$

6.6. Tomografia de Coerência Ótica de Domínio Espectral

Os exames tomográficos foram realizados utilizando o Heidelberg Spectralis® SD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), *software* versão 6.9, sob condições mesópicas, e após midríase farmacológica com tropicamida a 1% e fenilefrina a 10%. As imagens foram obtidas por um oftalmologista e avaliadas por outro oftalmologista, ambos experientes e sem conhecimento do diagnóstico dos doentes. Todos os exames foram realizados no período entre as 14 horas e as 16 horas. Apenas exames com imagens completamente focadas, sem

desalinhamentos, com padrão contínuo, sem falhas ou artefactos e com índice de qualidade (Q) superior a 20 decibéis foram considerados na análise.

6.6.1. Camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (pRNFL)

A análise da pRNFL foi realizada utilizando o programa *RNFL Single Exam Report OU with FoDi™*. Procedeu-se à aquisição de um scan circular de 120°, centrado no disco óptico, que corresponde a um diâmetro retiniano aproximado de 3,46 mm num olho com comprimento axial e curvatura corneana médios. O *software* realiza a segmentação automática da pRNFL e calcula a sua espessura média global (G) nos 360° e em seis setores peripapilares: TS - temporal superior, T - temporal, TI - temporal inferior, NI - nasal inferior, N - nasal e NS - nasal superior (Figura 3). Os *scans* foram revistos durante a sua aquisição para assegurar a sua centragem e qualidade da imagem. A segmentação da pRNFL foi também verificada e manualmente corrigida em caso de erro.

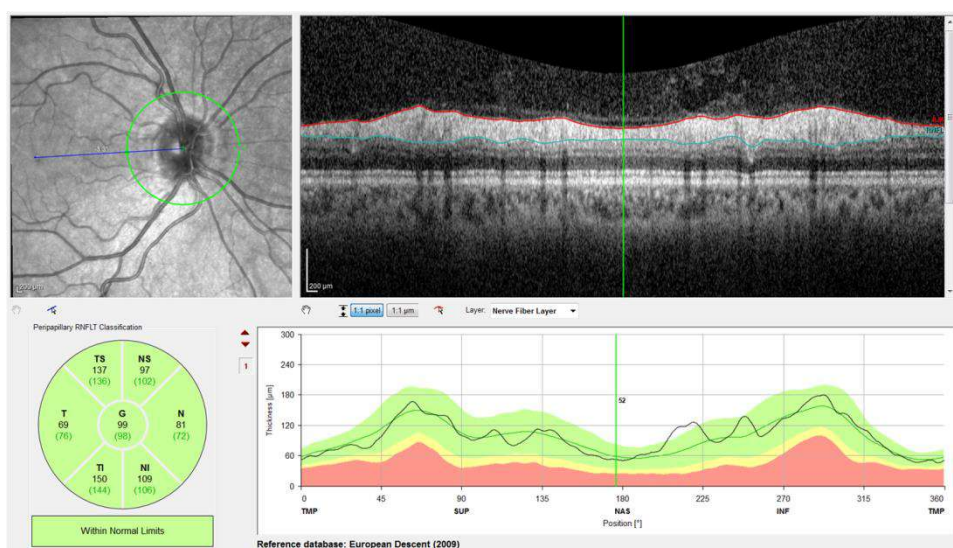


Figura 3 - Espessura da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar obtida pelo programa *RNFL Single Exam Report OU with FoDi™* (Heidelberg Spectralis®; μm).

6.6.2. Mácula

A análise macular foi realizada com o protocolo *Fast Macular Thickness* que consiste em 25 scans de alta resolução (20° x 20°, aproximadamente 5,8 x 5,8 mm) centrados na fóvea. Todos os scans foram revistos após a aquisição, para verificar a qualidade das imagens e confirmar que estavam centrados na fóvea, tendo sido repetidos quando necessário.

O *software* de segmentação macular automática Spectralis® foi utilizado para calcular a espessura de cada camada da retina, nomeadamente a espessura total da retina (RT, do inglês *Retinal Thickness*), RNFL, camada de células ganglionares (GCL, do inglês *Ganglion Cell Layer*), camada plexiforme interna (IPL, do inglês *Inner Plexiform Layer*), camada nuclear interna (INL, do inglês *Inner Nuclear Layer*), camada plexiforme externa (OPL, do inglês *Outer Plexiform Layer*), camada nuclear externa (ONL, do inglês *Outer Nuclear Layer*), camada de fotorreceptores (PR, do inglês *Photoreceptors*) e epitélio pigmentado da retina (RPE, do inglês *Retinal Pigment Epithelium*) (Figura 4). Esta segmentação automática foi verificada por dois oftalmologistas em ocultação para os dados clínicos e, sempre que necessário, corrigida a análise em regime de consenso.

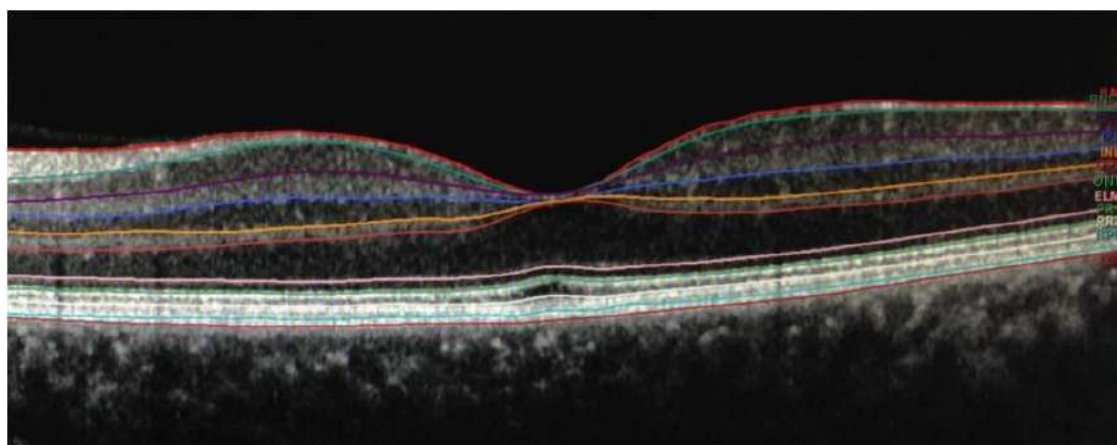


Figura 4 - Segmentação macular automática. ILM - membrana limitante interna (do inglês, *internal limiting membrane*); RNFL - camada de fibras nervosas retinianas; GCL - camada de células ganglionares; IPL - camada plexiforme interna; INL - camada nuclear interna; OPL - camada plexiforme externa; ONL - camada nuclear externa; ELM - membrana limitante externa (do inglês, *external limiting membrane*); PR1 - segmentos internos dos fotorreceptores; PR2 - segmentos externos dos fotorreceptores; RPE - epitélio pigmentado da retina; BM - membrana de Bruch (do inglês, *Bruch's membrane*).

Os valores médios da espessura para cada camada macular foram calculados em cada um dos nove setores da grelha ETDRS (do inglês, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)²⁰⁰. Esta grelha é projetada automaticamente na mácula pelo *software* Spectralis® e consiste em três anéis concêntricos centrados na fóvea com 1, 3 e 6 mm de diâmetro. Os dois anéis externos são divididos em quadrantes por duas linhas que se interseitam, originando 9 setores: C (central, correspondente ao milímetro central), S3 (superior de 1 a 3 mm), S6 (superior de 3 a 6 mm), T3 (temporal de 1 a 3 mm), T6 (temporal de 3 a 6 mm), I3 (inferior de 1 a 3 mm), I6 (inferior de 3 a 6 mm), N3 (nasal de 1 a 3 mm) e N6 (nasal de 3 a 6 mm) (Figura 5).

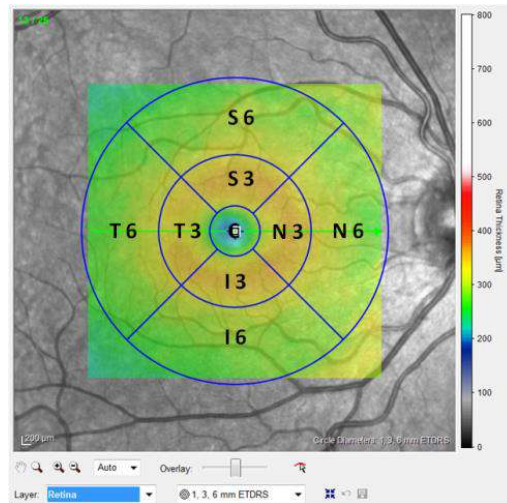


Figura 5 - Esquema representativo do mapa de espessura macular obtido a partir do *software* Spectralis® (protocolo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). C (1 mm central), S3 (superior 1 - 3 mm), S6 (superior 3- 6 mm), T3 (temporal 1 - 3 mm), T6 (temporal 3 - 6 mm), I3 (inferior 1 - 3 mm), I6 (inferior 3 - 6 mm), N3 (nasal 1 - 3 mm) e N6 (nasal 3 - 6 mm).

6.6.3. Coroideia

Para o estudo da coroideia foram obtidos *scans* utilizando o modo EDI, de acordo com o método previamente descrito¹⁹⁰. A espessura coroideia foi medida perpendicularmente desde o bordo externo da linha hiperrefletiva, correspondente ao RPE, até à linha hiporrefletiva correspondente à interface esclerocoroideia. As medições foram realizadas em 13 localizações: na zona subfoveal e em intervalos de 500 µm até 1500 µm nasal, temporal, superior e inferior à fóvea (Figura 6).

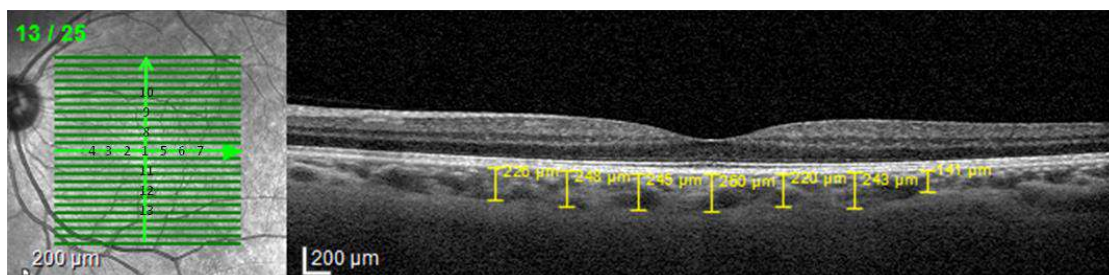


Figura 6 - Medições da espessura coroideia em 13 localizações: na zona subfoveal e em intervalos de 500 µm até 1500 µm nasal, temporal, superior e inferior à fóvea.

6.7. Perimetria estática computadorizada

A PEC testa o campo visual mediante a utilização de estímulos luminosos de intensidade padronizada. Cada olho é avaliado individualmente e permite a detecção de zonas do campo visual com diminuição da sensibilidade - escotoma relativo - ou ausência total de sensibilidade ao estímulo luminoso - escotoma absoluto. Neste estudo utilizou-se o aparelho *Octopus® 900* (*Haag Streit AG, Koeniz, Switzerland*), com o programa macular 10-2, que avalia os 10º centrais do campo visual. Este programa é o recomendado pela Academia Americana de Oftalmologia para a detecção de escotomas característicos da toxicidade por HCQ¹²⁴.

6.8. Autofluorescência fundoscópica

As imagens de AFF foram obtidas com o módulo de *confocal laser scanning ophthalmoscopy* do OCT *Heidelberg Spectralis®* (*Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany*). Trata-se de um exame rápido, não invasivo, indolor e de não contacto que avalia a integridade do RPE. Baseia-se na capacidade da retina absorver luz de um determinado comprimento de onda (488 nm) e emitir outra com um comprimento de onda superior (500 nm). O principal componente autofluorescente macular é a lipofuscina, que se acumula nos lisossomas das células do RPE, resultante do metabolismo dos segmentos externos dos fotorreceptores. Assim, áreas de lesão precoce exibirão hiperautofluorescência, correspondente a um aumento do *stress* celular ao nível do RPE e fotorreceptores, enquanto lesões mais avançadas exibirão hipoautofluorescência, evidenciando morte celular.

6.9. Eletrorretinografia multifocal

A eletrorretinografia multifocal quantifica a atividade elétrica retiniana em resposta a estímulos luminosos, elaborando um mapa topográfico da atividade/patologia retiniana. Trata-se de um exame indolor e não invasivo, capaz de detetar uma depressão precoce da atividade elétrica retiniana.

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise exploratória de todas as variáveis. As variáveis categóricas foram descritas com frequências (percentagens) e as variáveis contínuas com média e desvio padrão (DP) ou mediana e amplitude interquartil (IQR: percentil 25 - percentil 75), conforme adequado. As comparações entre grupos foram feitas recorrendo aos testes t de Student ou Mann-Whitney. O teste Qui-quadrado foi utilizado para estudar associações entre variáveis categóricas. Para estudar a redução progressiva da espessura coroideia da região central para a periferia, foi utilizado o teste de Friedman.

Para identificar as variáveis que explicam a variabilidade da espessura das camadas da retina macular, da pRNFL e da coroideia nos grupos LES-II e controlo, aplicaram-se modelos de regressão linear. Na análise de regressão univariável, todas as variáveis com valor $p < 0,25$ foram selecionadas para os modelos multivariáveis. Na análise multivariável das camadas retinianas maculares procedeu-se também à divisão do grupo LES-II em 3 subgrupos de acordo com a duração da doença. Todos os modelos de regressão multivariável consideraram as seguintes variáveis: idade, sexo, equivalente esférico, comprimento axial, MAVC, PIO, PAM, IMC e medicação sistémica. Nos modelos de regressão multivariável das camadas do RPE e dos fotorreceptores nos setores C, S3, N3, I3 e T3, também se considerou a variável espessura coroideia subfoveal, a 1000 μm superior, nasal, inferior e temporal à fóvea, respetivamente.

Foi realizada também uma análise de regressão linear multivariável para a espessura das camadas da retina macular, da pRNFL e da coroideia incluindo apenas os doentes do grupo LES-II. Esta análise, além das variáveis consideradas anteriormente, considerou também as seguintes variáveis específicas deste grupo de estudo: duração da doença, índice de atividade sistémico (SLEDAI), medicação com HCQ e dose cumulativa, medicação com corticosteroide e dose em equivalente de prednisona, medicação imunossupressora, medicação com agente biológico e comorbilidades sistémicas como LES-NP, nefrite lúpica, síndrome do anticorpo antifosfolípido e síndrome de Sjögren. Nesta análise foram utilizados também gráficos de dispersão com suavizadores LOWESS (*Locally Weighted Scatterplot Smoothers*).

Foram utilizados modelos lineares generalizados de efeitos mistos para estudar as alterações na espessura das camadas maculares, da pRNFL e da coroideia ao fim de um ano de seguimento. O efeito das variáveis idade, sexo, equivalente esférico, comprimento axial, MAVC, PIO, PAM, IMC, medicação sistémica, duração da doença, SLEDAI, medicação com HCQ e dose cumulativa, medicação com corticosteroide e dose em equivalente de prednisona, medicação

imunossupressora, medicação com agente biológico, LES-NP, nefrite lúpica, síndrome do anticorpo antifosfolípido e síndrome de Sjögren foi avaliado nesta análise.

O pressuposto de normalidade dos resíduos foi verificado usando o teste de ajustamento de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors.

Foi considerado um nível de significância $\alpha = 0,05$. Os dados foram analisados utilizando os programas *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) para *Windows* (IBM Corp. Lançado 2013. IBM SPSS Statistics para Windows, versão 22.0 Armonk, NY:. IBM Corp.), *OpenEpi* (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version www.OpenEpi.com, updated 2013/04/06, accessed 2019/10/22) e *Stata 15.0* (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 15. StataCorp LP, College Station, TX).

CAPÍTULO IV – RESULTADOS

1. ESTUDO TRANSVERSAL DE DOENTES COM LES

Foram avaliados 161 doentes com o diagnóstico confirmado de LES, provenientes da Consulta de Doenças Autoimunes do CHULC. Destes doentes, 145 (90,1%) eram do sexo feminino e 16 (9,9%) do sexo masculino. A média de idades era de 47,6 (13,4) anos, sendo a duração mediana da doença de 12 (IQR: 7-19) anos. Sessenta e seis (41,0%) doentes apresentavam pelo menos um sinal de patologia oftalmológica, detalhadas no Quadro V. Se considerarmos apenas as manifestações oftalmológicas potencialmente relacionadas com a doença de base, ou o seu tratamento (síndrome de olho seco, catarata, maculopatia por antimaláricos, glaucoma, retinopatia ou coroidopatia lúpicas e uveíte), este número desce para os 50 doentes (31,1%).

Quadro V - Prevalência de manifestações oftalmológicas em doentes com LES

| Manifestações oftalmológicas | Frequência | % (Intervalo de Confiança de 95%) |
|--|------------|-----------------------------------|
| Síndrome de olho seco | 20 | 12,4 (8,2-18,4) |
| Catarata ou antecedentes de cirurgia de catarata | 18 | 11,2 (7,2-17,0) |
| Retinopatia por hidroxicloroquina | 18 | 11,2 (7,2-17,0) |
| Alta miopia | 7 | 4,3 (2,1-8,7) |
| Glaucoma | 5 | 3,1 (1,3-7,1) |
| Ambliopia | 4 | 2,5 (1,0-6,2) |
| Estrabismo | 3 | 1,9 (0,6-5,3) |
| Retinopatia lúpica | 2 | 1,2 (0,3-4,4) |
| Membrana epirretiniana macular | 2 | 1,2 (0,3-4,4) |
| Coroidopatia lúpica | 1 | 0,6 (0,1-3,4) |
| Pterígio | 1 | 0,6 (0,1-3,4) |
| Neoplasia conjuntival intraepitelial | 1 | 0,6 (0,1-3,4) |
| Uveíte anterior | 1 | 0,6 (0,1-3,4) |
| Distrofia endotelial de Fuchs | 1 | 0,6 (0,1-3,4) |
| Coloboma bilateral | 1 | 0,6 (0,1-3,4) |
| Nevus coroideu | 1 | 0,6 (0,1-3,4) |

Relativamente à medicação com HCQ, 130 doentes (80,7%) estavam medicados com este fármaco à data da observação, 27 (16,8%) já tinham feito medicação no passado e descontinuaram e 4 (2,5%) doentes nunca tinham sido medicados com HCQ. Do total da amostra, 18 doentes (11,2%) apresentavam critérios de toxicidade retiniana por HCQ. Dos doentes com toxicidade retiniana, um apresentava o quadro clássico de maculopatia em alvo e dois tinham padrões atípicos: um doente apresentava degeneração macular cistóide e outro apresentava descolamento do RPE. Este último resolveu espontaneamente 6 meses após a descontinuação do fármaco, contrariamente aos outros padrões morfológicos, que se mantiveram estáveis. Os restantes 15 doentes com maculopatia por HCQ apresentavam o padrão típico de toxicidade inicial, com afinamento paracentral da camada de fotorreceptores, com defeitos correspondentes no campo visual.

Compararam-se os doentes que desenvolveram maculopatia por HCQ com os restantes (Quadro VI). Verificou-se que os doentes que desenvolveram esta complicação eram mais velhos, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,014$). Identificou-se igualmente uma diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à dose cumulativa ($p<0,001$) e tempo de tratamento ($p<0,001$) com HCQ, os quais foram superiores nos doentes com toxicidade.

Quadro VI - Comparação entre doentes com e sem toxicidade retiniana por hidroxycloquina

| Variáveis | Com Toxicidade (n=18) | Sem Toxicidade (n=143) | Valor p |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|
| Idade (anos) | 54,9 (11,2) | 46,7 (13,4) | 0,014 |
| Rácio sexo masculino/feminino | 1/9 | 1/10,4 | 0,860* |
| Dose cumulativa de HCQ (gramas) | 2130,1 (1341,6) | 939,0 (893,5) | <0,001 |
| Tempo de tratamento com HCQ (anos) | 14,7 (9,6) | 6,9 (6,4) | <0,001 |

Resultados expressos como média (DP), exceto para o rácio sexo masculino/feminino. *Valor obtido pelo teste Qui-quadrado; os restantes valores p foram obtidos pelo teste t de Student.
Abreviaturas: HCQ, hidroxycloquina.

2. ESTUDO DE CASO-CONTROLO

Dos 161 doentes com LES observados no estudo epidemiológico, foram selecionados 68 que cumpriam os critérios de inclusão/exclusão para o estudo de caso-controlo (grupo LES-II). Foram igualmente selecionados 50 indivíduos sem doença autoimune, provenientes da consulta de Oftalmologia Geral, que cumpriam os critérios de elegibilidade e aceitaram participar no estudo. Deste modo, este estudo incluiu 68 doentes com LES e 50 indivíduos sem doença autoimune (grupo controlo).

As características demográficas e clínicas dos dois grupos de estudo são apresentadas e comparadas no Quadro VII. A história farmacológica dos dois grupos, exceto para a HCQ, é apresentada no Quadro VIII.

Quadro VII - Características demográficas e clínicas dos participantes por grupo

| Variáveis | Grupo LES-II (n=68) | Grupo Controlo (n=50) | Valor p |
|--|------------------------|--------------------------|---------|
| Idade, anos | 45,50 (12,67) | 52,76 (14,45) | 0,003 |
| Sexo feminino, n (%) | 58 (85,3) | 43 (86) | 0,914* |
| Índice de massa corporal, Kg/m ² | 24,64 (3,91) | 25,79 (3,73) | 0,070 |
| MAVC, LogMAR | 0,010 (0,051) | 0,005 (0,020) | 0,890 |
| PIO-Goldmann, mm Hg | 13,60 (2,88) | 13,76 (2,55) | 0,738 |
| Equivalente esférico, D | -0,25 (-1,0 – 0,25) | 0,13 (-0,63 – 1,0) | 0,048 |
| Comprimento axial, mm | 23,56 (1,00) | 22,89 (0,96) | <0,001 |
| PAM, mm Hg | 88,71 (11,06) | 91,92 (13,11) | 0,114 |
| Duração do LES, anos | 11,0 (6,25 – 19,0) | NA | |
| SLEDAI | 2 (0 – 4) | NA | |
| HCQ | | | |
| Dose diária, mg | 329 (96) | NA | |
| Dose cumulativa, g | 778 (228,1 – 1606,0) | NA | |
| Duração da terapêutica, anos | 5,30 (1,81 – 11,83) | NA | |
| Dose diária/peso, mg/kg | 5,02 (1,61) | NA | |
| Dose cumulativa/peso, g/kg | 10,76 (3,16 – 25,47) | NA | |
| LES-NP, n (%) | 19 (27,9) | NA | |
| LES-NP central, n (%) | 16 (23,5) | NA | |
| LES-NP periférico, n (%) | 3 (4,4) | NA | |
| Nefrite lúpica, n (%) | 18 (26,5) | NA | |
| Síndrome do anticorpo antifosfolípido, n (%) | 21 (30,9) | NA | |
| Síndrome de Sjogren, n (%) | 5 (7,4) | NA | |

As variáveis contínuas são apresentadas como média (DP) ou mediana (IQR: P₂₅ - P₇₅), conforme apropriado. *Valor obtido pelo teste Qui-quadrado; os restantes valores p foram obtidos pelo teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: HCQ, hidroxicloroquina; LES, lupus eritematoso sistémico; LES-NP, lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico; logMAR, logaritmo do ângulo mínimo de resolução; MAVC, melhor acuidade visual corrigida; NA, não aplicável; PAM, pressão arterial média; PIO, pressão intraocular; SLEDAI, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

Quadro VIII - História farmacológica dos doentes por grupo

| Classe Farmacológica | Grupo LES-II (n=68) | Grupo Controlo (n=50) | Valor p |
|---|------------------------|--------------------------|---------|
| Corticosteroides sistémicos | 31 (45,6) | 0 | - |
| Dose diária média em equivalente de PDN (DP), mg | 10,1 (60,5) | NA | - |
| Outros imunossupressores | 26 (38,2) | 0 | - |
| Agentes biológicos | 7 (10,3) | 0 | - |
| IECA | 10 (14,7) | 3 (6) | 0,136 |
| Antagonistas do recetor da angiotensina II | 8 (11,8) | 3 (6) | 0,351 |
| Beta bloqueantes | 8 (11,8) | 3 (6) | 0,351 |
| Diuréticos | 4 (5,9) | 3 (6) | 1,000 |
| Bloqueadores dos canais de cálcio | 6 (8,8) | 0 | 0,038 |
| Estatinas | 10 (14,7) | 17 (34) | 0,014 |
| Nitratos | 0 | 1 (2) | 0,424 |
| Antiagregantes plaquetares | 17 (25) | 1 (2) | 0,001 |
| Anticoagulantes | 12 (17,6) | 0 | 0,002 |
| Hormonas tiroideias | 7 (10,3) | 1 (2) | 0,136 |
| Inibidores seletivos da recaptção de serotonina | 10 (14,7) | 2 (4) | 0,057 |
| Antidepressivos tricíclicos | 3 (4,4) | 0 | 0,261 |
| Benzodiazepinas | 8 (11,8) | 2 (4) | 0,187 |

Resultados expressos em n (%). Os valores p foram obtidos pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado.

Abreviaturas; IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; LES, lupus eritematoso sistémico; NA, não aplicável; PDN, prednisona.

2.1. Espessura da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (pRNFL)

Na análise univariável, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nos setores TS ($p = 0,007$) e T ($p = 0,037$), sendo a espessura da pRNFL inferior no grupo LES-II em ambos os setores (Quadro IX).

A análise de regressão linear multivariável demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na pRNFL nos doentes com LES, comparativamente aos controlos, a nível da média global (estimativa do coeficiente de regressão: -3,87; intervalo de confiança de 95%: -7,27 a -0,48; $p = 0,026$) e nos setores TS (estimativa do coeficiente de regressão: -7,94; intervalo de confiança de 95%: -13,64 a -2,38; $p = 0,007$) e T (estimativa do coeficiente de regressão: -4,14; intervalo de confiança de 95%: -8,03 a -0,25; $p = 0,037$). Após a correção de *Bonferroni*, o diferencial de espessura da pRNFL entre os dois grupos manteve-se estatisticamente significativo no setor TS.

Quadro IX - Comparação da espessura da pRNFL entre os grupos: média global e nos 6 setores

| Setores | Grupo LES-II (n = 68) | Grupo Controlo (n = 50) | Valor p |
|-------------------|--------------------------|----------------------------|---------|
| Global | 96,59 (10,68) | 99,52 (7,29) | 0,097 |
| Temporal superior | 132,16 (15,81) | 140,10 (14,94) | 0,007 |
| Temporal | 68,00 (10,02) | 72,14 (11,23) | 0,037 |
| Temporal inferior | 141,85 (19,89) | 143,42 (18,56) | 0,664 |
| Nasal inferior | 113,93 (25,56) | 111,48 (20,80) | 0,580 |
| Nasal | 72,93 (13,23) | 74,00 (10,17) | 0,633 |
| Nasal superior | 104,35 (18,76) | 108,92 (21,68) | 0,224 |

Resultados expressos como média (DP). Os valores p foram obtidos por modelos de regressão linear univariáveis.

Este modelo foi ajustado para as variáveis idade, sexo, IMC, MAVC, PIO, equivalente esférico, comprimento axial, PAM e terapêutica sistémica (Quadro X). A idade também se relacionou negativamente com a espessura da pRNFL a nível global e nos setores TI, N e NS, com uma redução de 1,86 a 6,40 μm por cada aumento de uma década de vida. Verificou-se igualmente uma relação negativa entre o comprimento axial e a espessura da pRNFL global e no setor NI, com uma redução de 2,23 e 5,91 μm , respetivamente, por cada milímetro de aumento no comprimento axial.

Realizou-se igualmente uma análise de regressão linear multivariável incluindo apenas o grupo LES-II, de forma a identificar quais as variáveis que se relacionavam com a espessura da pRNFL nestes doentes. Neste modelo foram consideradas variáveis adicionais específicas do grupo, nomeadamente duração da doença, índice de atividade sistémico (SLEDAI), medicação com HCQ e dose cumulativa, medicação com corticosteroide e dose (em equivalente de prednisona), medicação imunossupressora, medicação com agente biológico e comorbilidades sistémicas como LES-NP, nefrite lúpica, síndrome do anticorpo antifosfolípido e síndrome de Sjögren. Os resultados são apresentados no Quadro XI.

Quadro X - Resultados dos modelos de regressão multivariável – variável dependente: espessura da pRNFL

| Modelo | Estimativa do Coeficiente | Intervalo de Confiança a 95% | Valor p |
|--|---------------------------|------------------------------|---------|
| Variável dependente: espessura da pRNFL G | | | |
| Grupo LES-II* | -3,87 | -7,27 a -0,48 | 0,026 |
| Sexo masculino | -4,93 | -9,39 a -0,46 | 0,031 |
| Idade (anos) | -2,60 | -3,87 a -1,32 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -2,23 | -3,97 a -0,49 | 0,013 |
| Benzodiazepinas | 7,37 | 1,70 a 13,04 | 0,011 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL TS | | | |
| Grupo LES-II* | -7,94 | -13,64 a -2,38 | 0,007 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL T | | | |
| Grupo LES* | -4,14 | -8,03 a -0,25 | 0,037 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL TI | | | |
| Grupo LES-II* | -3,95 | -11,17 a 3,28 | 0,282 |
| Idade (anos) | -3,28 | -5,86 a -0,69 | 0,013 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL NI | | | |
| Grupo LES-II* | 6,39 | -2,59 a 15,36 | 0,161 |
| Comprimento axial (mm) | -5,91 | -10,21 a -1,61 | 0,007 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL N | | | |
| Grupo LES-II* | -2,42 | -6,94 a 2,10 | 0,291 |
| Idade (anos) | -1,86 | -3,47 a -0,24 | 0,025 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL NS | | | |
| Grupo LES-II* | -7,04 | -14,53 a 0,46 | 0,065 |
| Idade (anos) | -3,40 | -6,08 a -0,72 | 0,013 |

*Categoria referência: grupo controlo. Idade: por cada aumento de 10 anos. Os valores p foram obtidos por modelos de regressão linear.

Abreviaturas: G, média global; LES, lupus eritematoso sistémico; N, nasal; NI, nasal inferior; NS, nasal superior; pRNFL, espessura da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (do inglês *peripapillary retinal nerve fiber layer*); T, temporal; TI, temporal inferior; TS, temporal superior.

É de realçar a relação negativa entre a medicação anti-hipertensora crónica, nomeadamente com bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), e a espessura da pRNFL a nível global ($p = 0,009$) e nos setores TI ($0,017$), N ($p = 0,023$) e NS ($p = 0,006$). A medicação anticoagulante crónica também se relacionou negativamente com a espessura da pRNFL a nível global ($p = 0,022$) e nos setores TI ($p = 0,007$), NI ($p = 0,020$) e NS ($p = 0,037$). Verificou-se ainda uma associação negativa entre a medicação crónica com estatina e a espessura da pRNFL nos setores TI ($p = 0,021$) e NI ($p = 0,020$).

Quadro XI - Resultados dos modelos de regressão linear multivariável considerando o grupo LES-II – variável dependente: espessura da pRNFL

| Modelo | Estimativa do Coeficiente | Intervalo de Confiança a 95% | Valor p |
|---|---------------------------|------------------------------|---------|
| Variável dependente: espessura da pRNFL G | | | |
| Idade (anos) | -3,02 | -4,91 a -1,13 | 0,002 |
| Comprimento axial (mm) | -3,98 | -6,34 a -1,62 | 0,001 |
| Bloqueador dos canais de cálcio | -10,66 | -18,56 a -2,77 | 0,009 |
| Anticoagulante | -6,71 | -12,42 a -1,00 | 0,022 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL TS | | | |
| Idade (anos) | -3,38 | -6,55 a -0,22 | 0,037 |
| Comprimento axial (mm) | -4,12 | -8,13 a -0,12 | 0,044 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL T | | | |
| Síndrome de Sjögren | -10,36 | -19,38 a -1,35 | 0,025 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL TI | | | |
| PIO (mm Hg) | -2,15 | -3,60 a -0,71 | 0,004 |
| Bloqueador dos canais de cálcio | -17,97 | -32,64 a -3,30 | 0,017 |
| Anticoagulante | -15,08 | -25,84 a -4,31 | 0,007 |
| Estatina | -13,94 | -25,73 a -2,15 | 0,021 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL NI | | | |
| Comprimento axial (mm) | -9,03 | -14,59 a -3,47 | 0,002 |
| Anticoagulante | -17,16 | -31,56 a -2,76 | 0,020 |
| Estatina | -18,56 | -34,09 a -3,03 | 0,020 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL N | | | |
| Índice de massa corporal (Kg/m ²) | -0,80 | -1,58 a -0,01 | 0,046 |
| IECA | -10,03 | -18,61 a -1,45 | 0,023 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL NS | | | |
| Comprimento axial (mm) | -5,47 | -9,46 a -1,47 | 0,008 |
| Bloqueador dos canais de cálcio | -20,07 | -34,01 a -6,12 | 0,006 |
| Anticoagulante | -11,34 | -21,99 a -0,69 | 0,037 |
| Corticosteroide (mg) | 0,12 | 0,05 a 0,18 | 0,001 |

Idade: por cada aumento de 10 anos. Corticosteroide: variável expressa em dose diária de equivalente de prednisona. Valores p obtidos por modelos de regressão linear.

Abreviaturas: G, média global; IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; LES, lupus eritematoso sistêmico; N, nasal; NI, nasal inferior; NS, nasal superior; PIO, pressão intraocular pRNFL, camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (do inglês, *peripapillary retinal nerve fiber layer*); T, temporal; TI, temporal inferior; TS, temporal superior.

2.2. Espessura da retina total e por camadas na área macular

Nos modelos de regressão linear multivariável, considerando a idade, sexo, MAVC, PIO, comprimento axial, equivalente esférico, PAM, IMC e medicação sistémica, não se encontraram diferenças significativas relativamente à espessura retiniana total (RT) nas 9 áreas ETDRS entre os doentes com LES e os controlos. Relativamente à análise das várias camadas maculares, apenas se verificaram diferenças estatisticamente significativas consistentes na camada dos fotorreceptores (PR). Na Figura 7 estão representados os gráficos da espessura retiniana total e das diferentes camadas maculares em todas as áreas ETDRS, para o grupo de indivíduos com LES, grupo controlo e para o subgrupo de indivíduos com LES-NP.

A análise de regressão linear multivariável para a camada de fotorreceptores, após ajustamento para as variáveis idade, sexo, MAVC, PIO, comprimento axial, equivalente esférico, PAM, IMC e medicação sistémica revelou uma diminuição estatisticamente significativa na espessura desta camada nos indivíduos com LES em cinco áreas ETDRS: I3 ($p=0,042$), S6 ($p=0,001$), T6 ($p=0,001$), I6 ($p=0,002$) e N6 ($p=0,001$) (Quadro XII).

Realizou-se, igualmente, a análise multivariável para a camada de fotorreceptores, dividindo o grupo de indivíduos com LES em três subgrupos, de acordo com a duração da doença: grupo A (<5 anos, $n=16$), grupo B (5-10 anos, $n=17$) e grupo C (> 10 anos, $n=35$). Observou-se, em todas as áreas ETDRS, uma redução da espessura da camada de fotorreceptores que se atenua com o aumento do tempo de duração da doença.

Foi também efetuada uma análise de regressão linear multivariável para a camada de fotorreceptores, considerando apenas os doentes com LES (Quadro XIII). Além das variáveis do modelo anterior, consideraram-se também as seguintes: duração da doença, índice de atividade sistémico (SLEDAI), medicação com HCQ e dose cumulativa, medicação com corticosteroide e dose (em equivalente de prednisona), medicação imunossupressora, medicação com agente biológico e comorbilidades sistémicas como LES-NP, nefrite lúpica, síndrome do anticorpo antifosfolípido e síndrome de Sjögren. Verificou-se que um índice SLEDAI mais elevado se associou a uma redução da espessura da camada de PR nos setores C ($p=0,015$) e N3 ($p=0,050$). O diagnóstico de LES-NP também se associou a uma redução desta camada na região central ($p=0,025$). A medicação crónica com anti-hipertensores (bloqueador dos canais de cálcio ou IECA) associou-se a uma redução da espessura da camada de PR nas áreas T3 ($p=0,039$) e N6 ($p=0,043$). Da mesma forma, a medicação crónica com estatina demonstrou uma relação negativa com a espessura desta camada nas áreas I3 ($p=0,028$) e N3 ($p=0,006$). Destaca-se, por fim, a

síndrome de Sjögren, que se associou a um aumento da camada de PR nos setores C ($p=0,015$) e N3 ($p=0,048$).

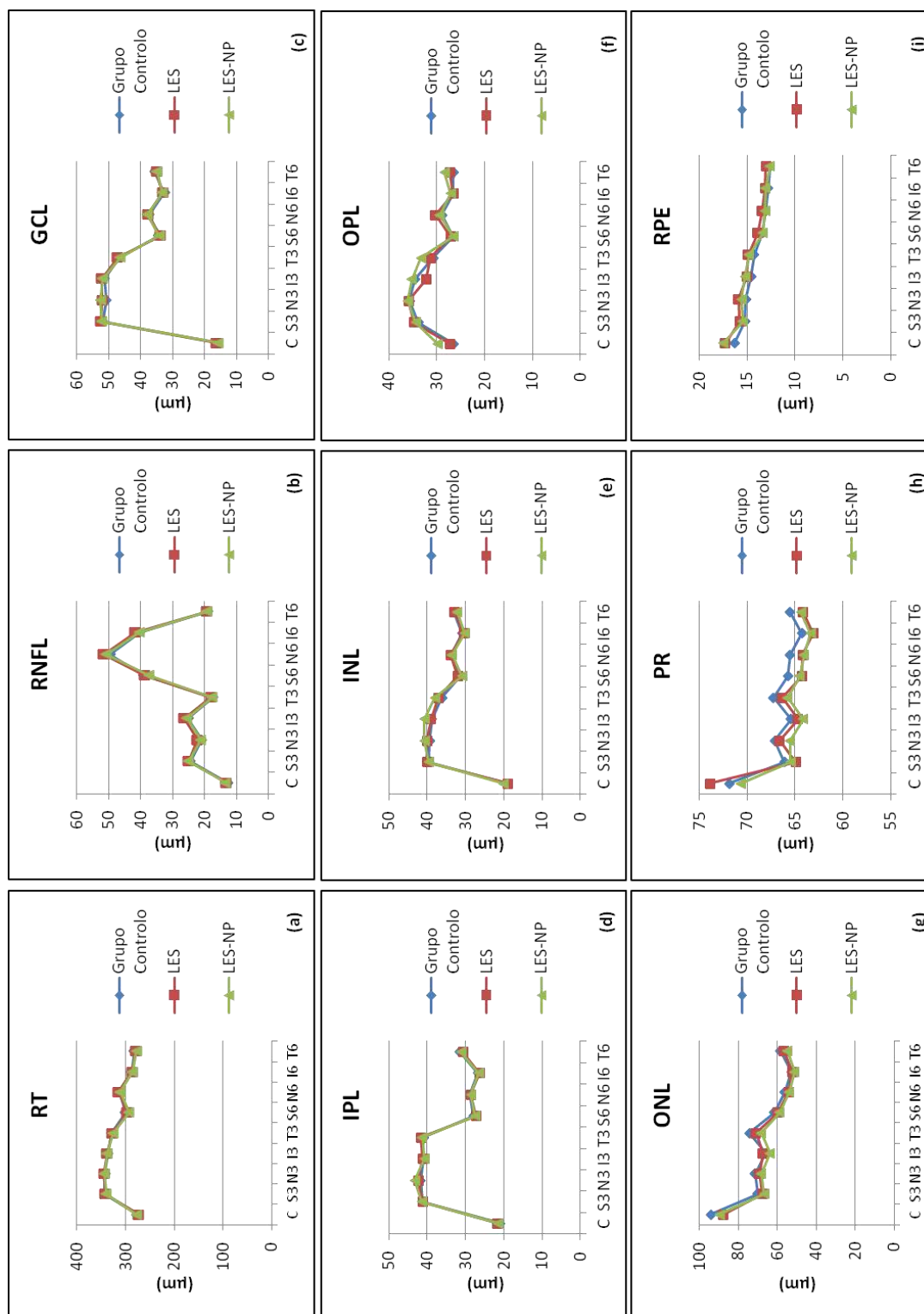


Figura 7 - Espessura das várias camadas retinianas maculares nas 9 áreas ETDRS para o grupo de indivíduos com LES, grupo controle e subgrupo de indivíduos com LES-NP. (a) RT - espessura retiniana total; (b) RNFL - camada de fibras nervosas retiniana; (c) GCL - camada de células ganglionares; (d) IPL - camada plexiforme interna; (e) INL - camada nuclear interna; (f) OPL - camada plexiforme externa; (g) ONL - camada nuclear externa; (h) PR – camada de fotorreceptores; (i) RPE - epitélio pigmentado da retina.

Quadro XII - Resultados dos modelos de regressão linear multivariável para a espessura da camada de fotorreceptores

| Modelo* | Estimativa do Coeficiente | Intervalo de Confiança a 95% | Valor p |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor S3 | | | |
| LES | -1,03 | -2,14 a 0,08 | 0,069 |
| Grupo A | -1,60 | -3,31 a 0,11 | 0,066 |
| Grupo B | -1,51 | -3,18 a 0,16 | 0,076 |
| Grupo C | -0,53 | -1,84 a 0,78 | 0,426 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor T3 | | | |
| LES | -1,08 | -2,24 a 0,07 | 0,065 |
| Grupo A | -1,57 | -3,36 a 0,22 | 0,084 |
| Grupo B | -1,08 | -2,83 a 0,66 | 0,222 |
| Grupo C | -0,86 | -2,23 a 0,51 | 0,217 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor I3 | | | |
| LES | -0,90 | -1,76 a -0,03 | 0,042 |
| Grupo A | -1,44 | -2,77 a -0,11 | 0,035 |
| Grupo B | -0,79 | -2,10 a 0,51 | 0,231 |
| Grupo C | -0,70 | -1,72 a 0,33 | 0,180 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor S6 | | | |
| LES | -1,40 | -2,25 a -0,56 | 0,001 |
| Grupo A | -1,74 | -3,05 a -0,43 | 0,010 |
| Grupo B | -1,51 | -2,79 a -0,22 | 0,022 |
| Grupo C | -1,20 | -2,21 a -0,19 | 0,020 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor T6 | | | |
| LES | -1,31 | -2,10 a -0,52 | 0,001 |
| Grupo A | -1,90 | -3,11 a -0,68 | 0,003 |
| Grupo B | -1,52 | -2,71 a -0,33 | 0,013 |
| Grupo C | -0,95 | -1,88 a -0,02 | 0,046 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor I6 | | | |
| LES | -1,12 | -1,82 a -0,43 | 0,002 |
| Grupo A | -1,24 | -2,32 a -0,15 | 0,026 |
| Grupo B | -1,18 | -2,24 a -0,12 | 0,029 |
| Grupo C | -1,04 | -1,88 a -0,21 | 0,014 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor N6 | | | |
| LES | -1,36 | -2,15 a -0,57 | 0,001 |
| Grupo A | -1,71 | -2,93 a -0,49 | 0,007 |
| Grupo B | -1,40 | -2,60 a -0,21 | 0,022 |
| Grupo C | -1,18 | -2,11 a -0,24 | 0,014 |

*Categoria referência: grupo controlo. Valores p obtidos por modelos de regressão linear.

Abreviaturas: LES, lupus eritematoso sistémico; PR, fotorreceptores.

Grupo A: até 5 anos de duração da doença; Grupo B: 5-10 anos; Grupo C: mais de 10 anos.

Quadro XIII - Resultados dos modelos de regressão multivariável para a espessura da camada de fotorreceptores nos doentes com LES

| Modelo* | Estimativa do Coeficiente | Intervalo de Confiança a 95% | Valor p |
|---|---------------------------|------------------------------|---------|
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor C | | | |
| LES-NP | -2,83 | -5,29 a -0,37 | 0,025 |
| Síndrome de Sjögren | 5,05 | 0,71 a 9,40 | 0,023 |
| SLEDAI | -0,29 | -0,51 a -0,06 | 0,015 |
| Índice de massa corporal (Kg/m ²) | -0,31 | -0,60 a -0,02 | 0,038 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor S3 | | | |
| Benzodiazepina | 2,67 | 0,35 a 4,99 | 0,025 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor T3 | | | |
| Bloqueador dos canais de cálcio | -2,68 | -5,23 a -0,14 | 0,039 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor I3 | | | |
| Estatina | -1,84 | -3,48 a -0,20 | 0,028 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor N3 | | | |
| Síndrome de Sjögren | 2,38 | 0,2 a 4,74 | 0,048 |
| SLEDAI | -0,13 | -0,26 a 0,00 | 0,050 |
| Estatina | -2,44 | -4,15 a -0,73 | 0,006 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor S6 | | | |
| Benzodiazepina | 1,95 | 0,23 a 3,68 | 0,027 |
| Tempo de tratamento com HCQ (anos) | -0,83 | -0,16 a 0,00 | 0,041 |
| Variável dependente: espessura da camada PR no setor N6 | | | |
| Comprimento axial (mm) | 0,53 | 0,01 a 1,05 | 0,045 |
| IECA | -1,50 | -2,95 a -0,05 | 0,043 |

Nenhum modelo múltiplo foi conseguido para os setores T6 e I6. Os valores p foram obtidos por modelos de regressão linear.

Abreviaturas: HCQ, hidroxicloroquina; IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; LES-NP, lúpus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico; PR, fotorreceptores; SLEDAI, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

2.3. Espessura da coroideia

A comparação da espessura coroideia, por análise univariável, entre os doentes do grupo LES-II e os controlos é apresentada no Quadro XIV. A espessura coroideia foi superior no grupo controlo, com exceção das localizações 1000 e 1500 μm inferiores à fóvea. Contudo, estas diferenças não apresentaram significância estatística.

Relativamente à distribuição topográfica da espessura coroideia entre os quatro quadrantes do polo posterior, observaram-se diferentes padrões entre os grupos. Enquanto no grupo controlo os quadrantes superiores apresentaram uma espessura maior comparativamente aos quadrantes inferiores, nos indivíduos com LES verificou-se o contrário. Relativamente à relação entre a espessura coroideia nos quadrantes temporais e nasais, verificou-se o mesmo padrão nos dois grupos, com os quadrantes temporais a apresentarem maior espessura. Comparou-se também a progressão da espessura coroideia do centro para a periferia. Na secção foveal horizontal ambos os grupos apresentaram um padrão normal de redução progressiva da espessura coroideia do centro para a periferia ($p < 0,05$). No meridiano vertical, esta redução progressiva verificou-se no grupo controlo mas não no grupo LES-II ($p > 0,05$).

Quadro XIV - Espessura coroideia (μm) nas 13 localizações, por grupo

| Localização | Grupo LES-II (n=68) | Grupo Controlo (n=50) | Valor p |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------|---------|
| Subfoveal central μm | 282,22 (83,71) | 297,88 (84,65) | 0,320 |
| Temporal 500 μm | 268,66 (75,77) | 291,18 (78,10) | 0,118 |
| Temporal 1000 μm | 261,35 (74,61) | 280,46 (77,41) | 0,179 |
| Temporal 1500 μm | 246,74 (75,18) | 267,46 (81,38) | 0,156 |
| Nasal 500 μm | 267,00 (81,66) | 280,04 (88,56) | 0,411 |
| Nasal 1000 μm | 251,40 (79,36) | 265,62 (85,10) | 0,353 |
| Nasal 1500 μm | 225,90 (75,37) | 243,38 (88,09) | 0,249 |
| Superior 500 μm | 280,75 (86,21) | 292,78 (78,24) | 0,438 |
| Superior 1000 μm | 275,53 (78,20) | 285,40 (81,27) | 0,506 |
| Superior 1500 μm | 274,97 (75,36) | 287,04 (78,82) | 0,401 |
| Inferior 500 μm | 278,82 (87,61) | 279,14 (82,47) | 0,984 |
| Inferior 1000 μm | 280,69 (78,08) | 272,76 (80,48) | 0,591 |
| Inferior 1500 μm | 282,53 (83,79) | 271,46 (79,43) | 0,470 |

Resultados expressos como média (DP). Abreviaturas: LES, lupus eritematoso sistémico. Valores p obtidos por modelos de regressão linear univariáveis.

No modelo de regressão linear multivariável, após correção para as variáveis idade, sexo, IMC, PAM, MAVC, PIO, equivalente esférico, comprimento axial e medicação sistémica, verificou-se que a espessura coroideia era inferior nos indivíduos com LES em todas as localizações, exceto 1000 e 1500 μm inferior à fóvea (Quadro XV). Porém, apenas se verificou significância estatística na localização 1500 μm temporal (estimativa do coeficiente de regressão: -26,73; intervalo de confiança a 95%: -53,40 a -0,05; $p=0,050$); contudo, após a aplicação das correções de Bonferroni, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na espessura coroideia entre doentes com LES e controlos em nenhuma das localizações estudadas.

Na análise de regressão multivariável (Quadro XV) verificou-se que, independentemente do grupo, a idade e o comprimento axial se associaram a uma redução da espessura coroideia em todas as localizações, com uma redução média da espessura entre 20,63 e 35,62 μm por cada aumento de uma década de vida e uma redução média de 23,90 a 37,85 μm por cada milímetro de aumento no comprimento axial. Verificou-se também uma associação negativa entre a espessura coroideia e a PAM nas localizações 1000 μm nasal, 500 μm e 1000 μm inferior, 500 μm e 1000 μm temporal à fóvea (com uma redução média de 1,26 a 1,48 μm por cada aumento de um mmHg). Destaca-se também uma associação negativa entre a espessura coroideia e o IMC nas localizações 500 μm , 1000 μm e 1500 μm superior e 1500 μm temporal à fóvea (com uma redução média na espessura de 4,21 a 4,96 μm por cada aumento de 1 Kg/m^2 no IMC).

Avaliou-se, em ambos os grupos, a relação entre a espessura coroideia e a PAM, tendo-se verificado que esta diferia nos dois grupos. Analisando os gráficos de dispersão para estas variáveis, verifica-se que no grupo controlo existe uma redução da espessura coroideia com o aumento da PAM, estabilizando para valores mais elevados (superior a 100 mmHg). No grupo de indivíduos com LES, a espessura coroideia manteve-se praticamente inalterada ao longo de todo o espectro de PAM. Este padrão repetiu-se para todas as localizações estudadas. Na Figura 8 estão representadas duas localizações a título exemplificativo (500 μm nasal e 500 μm temporal à fóvea).

Quadro XV - Resultados dos modelos de regressão linear multivariável para a espessura corioideia

| Modelo | Estimativa do Coeficiente | Intervalo de Confiança a 95% | Valor p |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Variável dependente: EC subfoveal central | | | |
| LES | -16,17 | -45,12 a 12,79 | 0,271 |
| Idade (anos) | -30,28 | -42,01 a -20,15 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -31,45 | -47,99 a -18,18 | <0,001 |
| Variável dependente: EC 500 µm superior | | | |
| LES | -14,87 | -42,98 a 13,23 | 0,297 |
| Idade (anos) | -24,97 | -36,18 a -13,76 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -31,45 | -45,90 a -16,99 | <0,001 |
| Índice de massa corporal (Kg/m ²) | -4,96 | -8,62 a -1,30 | 0,008 |
| Variável dependente: EC 1000 µm superior | | | |
| LES | -12,93 | -39,23 a 13,38 | 0,332 |
| Idade (anos) | -25,79 | -36,29 a -15,30 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -31,87 | -45,40 a -18,34 | <0,001 |
| Índice de massa corporal (Kg/m ²) | -4,87 | -8,30 a -1,45 | 0,006 |
| Variável dependente: EC 1500 µm superior | | | |
| LES | -16,64 | -43,44 a 10,16 | 0,221 |
| Idade (anos) | -20,63 | -31,32 a -9,94 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -23,90 | -37,68 a -10,12 | 0,001 |
| Índice de massa corporal (Kg/m ²) | -4,83 | -8,32 a -1,34 | 0,007 |
| Variável dependente: EC 500 µm nasal | | | |
| LES | -13,61 | -42,58 a 15,36 | 0,354 |
| Idade (anos) | -32,02 | -42,96 a -21,09 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -34,02 | -48,94 a -19,11 | <0,001 |
| Variável dependente: EC 1000 µm nasal | | | |
| LES | -13,88 | -40,95 a 13,19 | 0,312 |
| Idade (anos) | -27,74 | -38,84 a -16,64 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -36,97 | -51,09 a -22,86 | <0,001 |
| PAM (mm Hg) | -1,30 | -2,51 a -0,09 | 0,036 |
| Variável dependente: EC 1500 µm nasal | | | |
| LES | -18,00 | -45,02 a 9,02 | 0,190 |
| Idade (anos) | -32,57 | -42,77 a -22,37 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -34,70 | -48,61 a -20,79 | <0,001 |
| Variável dependente: EC 500 µm temporal | | | |
| LES | -21,94 | -48,14 a 4,27 | 0,100 |
| Idade (anos) | -23,10 | -33,85 a -12,36 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -32,13 | -45,84 a -18,51 | <0,001 |
| PAM (mm Hg) | -1,27 | -2,44 a -0,10 | 0,033 |
| Variável dependente: EC 1000 µm temporal | | | |
| LES | -19,98 | -46,09 a 6,14 | 0,132 |
| Idade (anos) | -21,51 | -32,22 a -10,81 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -29,02 | -42,63 a -15,40 | <0,001 |
| PAM (mm Hg) | -1,43 | -2,60 a -0,26 | 0,017 |
| Variável dependente: EC 1500 µm temporal | | | |
| LES | -26,73 | -53,40 a -0,05 | 0,050 |
| Idade (anos) | -24,63 | -35,27 a -13,98 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -25,04 | -38,76 a -11,33 | <0,001 |
| Índice de massa corporal (Kg/m ²) | -4,21 | -7,69 a -0,74 | 0,018 |
| Variável dependente: EC 500 µm inferior | | | |
| LES | -1,35 | -30,63 a 27,93 | 0,927 |
| Idade (anos) | -25,70 | -37,71 a -13,70 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -33,58 | -48,84 a -18,31 | <0,001 |
| PAM (mm Hg) | -1,48 | -2,79 a -0,17 | 0,027 |
| Variável dependente: EC 1000 µm inferior | | | |
| LES | 6,48 | -19,16 a 32,11 | 0,618 |
| Idade (anos) | -28,97 | -39,48 a -18,46 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -35,46 | -48,82 a -22,09 | <0,001 |
| PAM (mm Hg) | -1,26 | -2,41 a -0,12 | 0,031 |
| Variável dependente: EC 1500 µm inferior | | | |
| LES | 10,44 | -15,95 a 36,83 | 0,435 |
| Idade (anos) | -35,62 | -45,58 a -25,66 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -37,85 | -51,43 a -24,26 | <0,001 |

Idade: por cada aumento de 10 anos. Abreviaturas: EC, espessura corioideia; LES, lupus eritematoso sistêmico; PAM, pressão arterial média. Valores p obtidos por modelos de regressão linear multivariável.

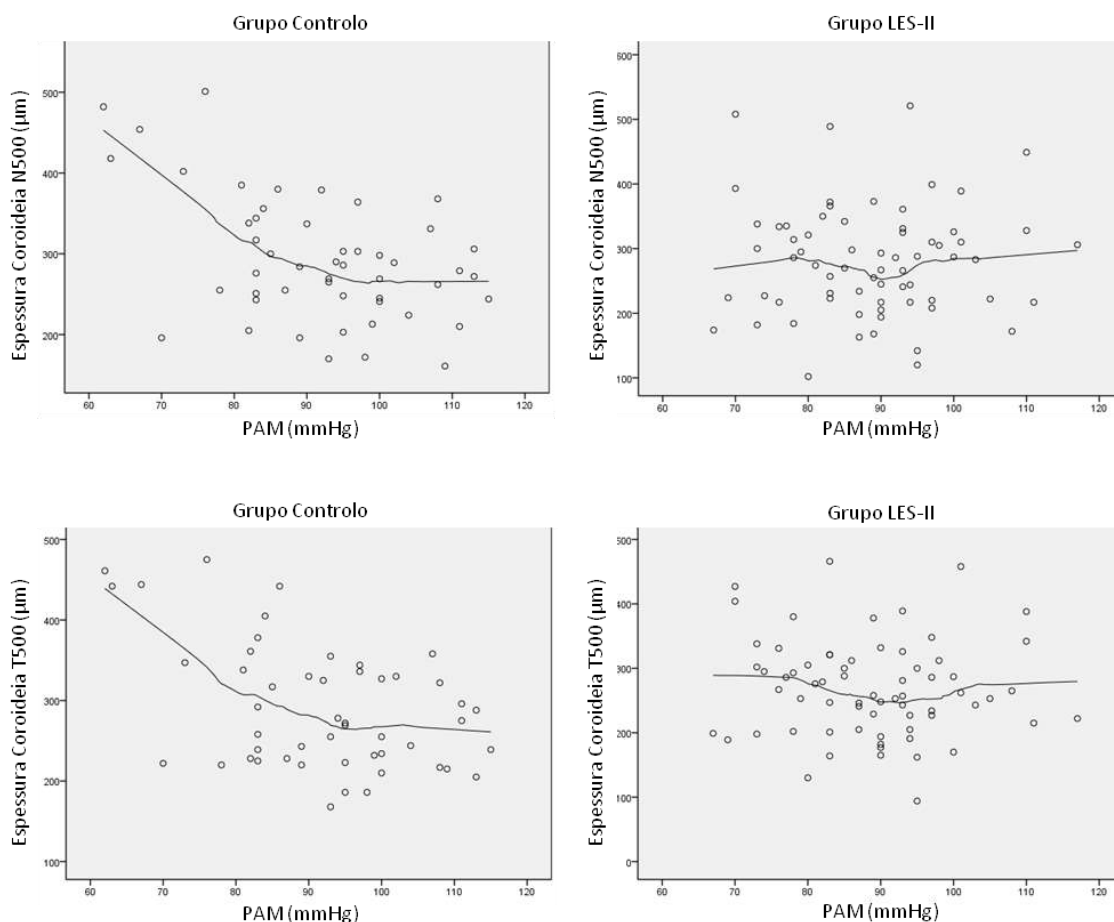


Figura 8 - Associação entre a espessura coróideia e a pressão arterial média (PAM) nos grupos controlo e LES-II.

Realizou-se, também, uma análise de regressão linear multivariável, considerando apenas os doentes com LES (Quadro XVI). Além das variáveis do modelo anterior, consideraram-se a duração da doença, índice de atividade sistémico (SLEDAI), medicação com HCQ e dose cumulativa, medicação com corticosteroide e dose (em equivalente de prednisona), medicação imunossupressora, medicação com agente biológico e comorbilidades sistémicas como LES-NP, nefrite lúpica, síndrome do anticorpo antifosfolípido e síndrome de Sjögren.

Verificou-se que a idade e comprimento axial mantiveram a associação negativa com a espessura coróideia em todas as localizações. A medicação crónica com anticoagulantes orais também revelou uma associação negativa com a espessura coróideia nas localizações subfoveal e 500 μm inferior à fóvea (a coróideia foi em média 50,10 e 56,09 μm mais fina nos doentes que faziam esta medicação). A síndrome de Sjögren associou-se a um aumento médio 73,07 μm na espessura coróideia, 1000 μm acima da fóvea. A terapêutica crónica com corticosteroides também apresentou uma relação negativa com a espessura coróideia na localização 1500 μm

temporal à fóvea (com uma redução média de 2,46 μm por cada aumento da dose em 1 mg de equivalente de prednisona). Doente medicados cronicamente com diuréticos apresentaram igualmente uma redução média na espessura coroideia de 85,44 μm na localização 1000 μm superior à fóvea. Por último, destacam-se os doentes com nefrite lúpica. Verificou-se uma associação negativa entre esta variável e a espessura coroideia em várias localizações: 500, 1000 e 1500 μm nasal, 500 e 1000 μm superior e 1500 μm inferior à fóvea (com uma redução média na espessura de 40,79 a 58,63 nos doentes com esta comorbilidade). Contudo, após as correções de Bonferroni, à exceção da idade e do comprimento axial, apenas se manteve significância estatística na relação entre a espessura coroideia e a nefrite lúpica na localização 500 μm nasal à fóvea.

Não se verificaram associações com significado estatístico entre a espessura coroideia e a duração da doença, PAM, SLEDAI, LES-NP, síndrome do anticorpo antifosfolípido ou medicação/dose cumulativa de HCQ. No entanto, observou-se nas várias localizações um padrão constante de comportamento da espessura coroideia relativamente à duração da doença. Verificou-se que a espessura permanece estável nos primeiros 20 anos da doença, apresentando depois uma tendência para a redução da espessura com o tempo (na Figura 9 apresentam-se os gráficos de dispersão para estas variáveis em duas localizações a título exemplificativo - 500 μm nasal e 500 μm temporal à fóvea).

Quadro XVI - Resultados dos modelos de regressão linear multivariável para a espessura corioideia nos doentes com LES

| Modelo | Estimativa do Coeficiente | Intervalo de Confiança a 95% | Valor p |
|---|---------------------------|------------------------------|---------|
| Variável dependente: EC subfoveal central | | | |
| Idade (anos) | -27,35 | -42,57 a -12,14 | 0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -29,81 | -49,13 a -10,48 | 0,003 |
| Anticoagulante | -50,10 | -97,09 a -3,12 | 0,037 |
| Variável dependente: EC 500 µm superior | | | |
| Idade (anos) | -30,76 | -46,20 a -15,32 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -27,87 | -47,55 a -8,19 | 0,006 |
| Nefrite | -56,55 | -98,17 a -14,92 | 0,009 |
| Variável dependente: EC 1000 µm superior | | | |
| Idade (anos) | -17,34 | -31,78 a -2,91 | 0,019 |
| Comprimento axial (mm) | -28,07 | -45,17 a -10,96 | 0,002 |
| Nefrite | -40,79 | -78,14 a -3,45 | 0,033 |
| Sjögren | 73,07 | 9,64 a 136,51 | 0,025 |
| Índice de massa corporal (Kg/m ²) | -4,99 | -9,64 a -0,34 | 0,036 |
| Diurético | -85,44 | -158,01 a -12,86 | 0,022 |
| Variável dependente: EC 1500 µm superior | | | |
| Idade (anos) | -18,08 | -32,99 a -3,17 | 0,018 |
| Comprimento axial (mm) | -22,09 | -40,93 a -3,25 | 0,022 |
| Variável dependente: EC 500 µm nasal | | | |
| Idade (anos) | -29,04 | -43,58 a -14,50 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -24,83 | -43,36 a -6,30 | 0,009 |
| Nefrite | -58,63 | -97,83 a -19,42 | 0,004 |
| Variável dependente: EC 1000 µm nasal | | | |
| Idade (anos) | -29,94 | -43,84 a -16,04 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -29,11 | -46,82 a -11,39 | 0,002 |
| Nefrite | -50,67 | -88,14 a -13,20 | 0,009 |
| Variável dependente: EC 1500 µm nasal | | | |
| Idade (anos) | -27,76 | -40,96 a -14,56 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -27,15 | -43,97 a -10,32 | 0,002 |
| Nefrite | -51,06 | -86,64 a -15,48 | 0,006 |
| Variável dependente: EC 500 µm temporal | | | |
| Idade (anos) | -23,44 | -37,88 a -9,00 | 0,002 |
| Comprimento axial (mm) | -26,73 | -44,99 a -8,48 | 0,005 |
| Variável dependente: EC 1000 µm temporal | | | |
| Idade (anos) | -22,79 | -37,11 a -8,48 | 0,002 |
| Comprimento axial (mm) | -24,71 | -42,81 a -6,62 | 0,008 |
| Variável dependente: EC 1500 µm temporal | | | |
| Idade (anos) | -32,89 | -46,85 a -18,93 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -22,10 | -39,16 a -5,03 | 0,012 |
| Corticosteroides (mg) | -2,44 | -4,38 a -0,50 | 0,015 |
| Variável dependente: EC 500 µm inferior | | | |
| Idade (anos) | -28,48 | -44,59 a -12,37 | 0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -25,68 | -46,14 a -5,21 | 0,015 |
| Anticoagulante | -56,09 | -105,84 a -6,34 | 0,028 |
| Variável dependente: EC 1000 µm inferior | | | |
| Idade (anos) | -31,52 | -45,58 a -17,46 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -29,87 | -47,65 a -12,10 | 0,001 |
| Variável dependente: EC 1500 µm inferior | | | |
| Idade (anos) | -35,43 | -49,71 a -21,12 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -29,97 | -48,19 a -11,75 | 0,002 |
| Nefrite | -53,58 | -92,12 a -15,05 | 0,007 |

Idade: por cada aumento de 10 anos. Corticosteroides: dose diária expressa em equivalente de prednisona (mg). Abreviaturas: EC, espessura corioideia; LES, lupus eritematoso sistémico.

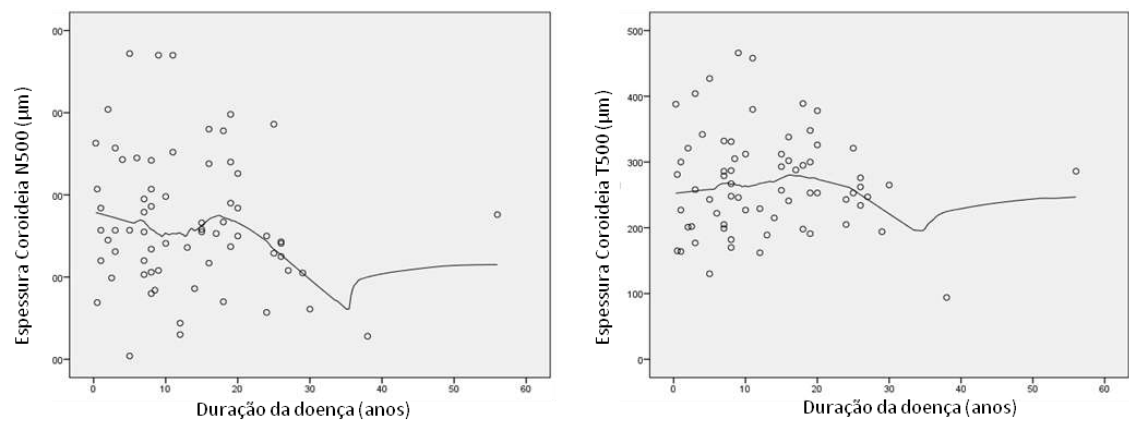


Figura 9 - Associação entre a espessura coroideia e a duração da doença.

3. ESTUDO DE COORTE PROSPETIVO

Dos sessenta e oito doentes com LES avaliados na visita V1, sessenta e cinco compareceram na visita V2. Três doentes abandonaram as consultas de seguimento, não tendo apresentado justificação - *attrition rate* de 4,6%. O tempo mediano entre as visitas (tempo de *follow-up*) foi de 12 (12-17) meses. Na Figura 10, está representado o fluxograma do estudo de coorte prospetivo.

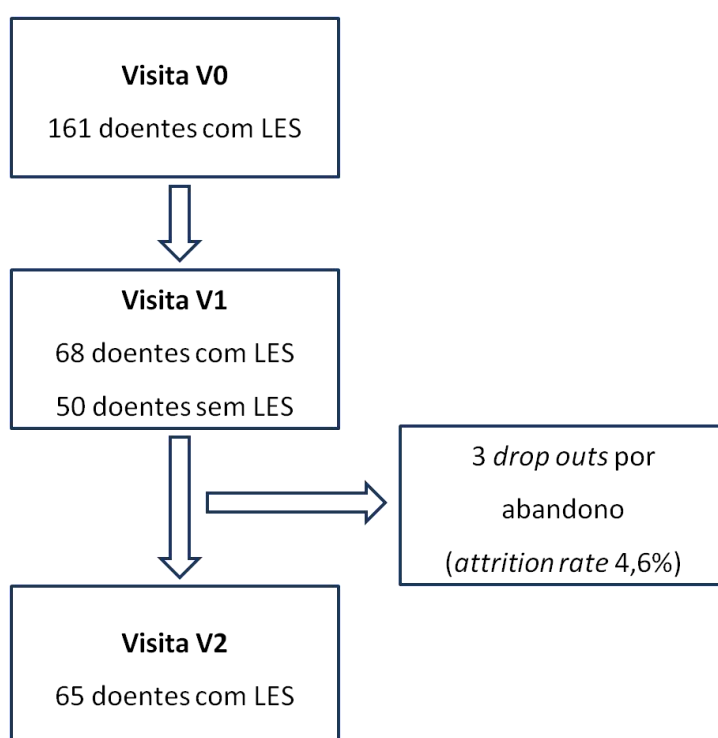


Figura 10 - Fluxograma do estudo de coorte prospetivo.

Durante o tempo do estudo, nenhum doente desenvolveu complicações do segmento posterior, nomeadamente maculopatia por HCQ, neuropatia ótica, retinopatia ou coroidopatia lúpicas. Salienta-se também o facto de os doentes se terem mantido estáveis do ponto de vista sistémico, com baixo nível de atividade em ambas as visitas (mediana do SLEDAI: 2). Relativamente à medicação com HCQ, enquanto a dose cumulativa aumentou da visita 1 para a 2, conforme esperado, a dose média diária diminuiu. A dose média diária de corticosteroide também reduziu no final do período de seguimento. As restantes variáveis clínicas mantiveram-se razoavelmente estáveis.

No Quadro XVII estão representadas as características demográficas e clínicas dos doentes com LES (Grupo LES-II) nas visitas V1 e V2.

Quadro XVII - Características clínicas e demográficas dos doentes do grupo LES-II em ambas as visitas

| Variáveis | VISITA V1 Grupo LES-II (n=68) | VISITA V2 Grupo LES-II (n=65) |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Idade, anos | 45,50 (12,67) | 47,35 (12,40) |
| Sexo feminino, n (%) | 58 (85,3) | 55 (84,6) |
| Índice de massa corporal, Kg/m ² | 24,64 (3,91) | 24,86 (3,90) |
| MAVC, LogMAR | 0,010 (0,051) | 0,011 (0,052) |
| PIO-Goldmann, mm Hg | 13,60 (2,88) | 13,18 (2,87) |
| Equivalente esférico, D | -0,25 (-1,0 – 0,25) | -0,125 (-0,94 – 0,25) |
| Comprimento axial, mm | 23,56 (1,00) | 23,53 (1,01) |
| PAM, mm Hg | 88,71 (11,06) | 88,74 (12,96) |
| Duração da doença, anos | 11,0 (6,25 – 19,0) | 13,0 (7,5 – 20,0) |
| SLEDAI | 2 (0 – 4) | 2 (0 – 4) |
| Hidroxicloroquina | | |
| Dose diária, mg | 329 (96) | 272 (149) |
| Dose cumulativa, g | 778 (228,1 – 1606,0) | 876 (292 – 1715,33) |
| Duração da terapêutica, anos | 5,30 (1,81 – 11,83) | 6,00 (2,75 – 12,65) |
| Dose diária/peso, mg/kg | 5,02 (1,61) | 4,00 (2,26) |
| Dose cumulativa/peso, g/kg | 10,76 (3,16 – 25,47) | 12,17 (5,12 – 24,43) |
| LES-NP, n (%) | 19 (27,9) | 18 (27,7) |
| LES-NP central, n (%) | 16 (23,5) | 16 (24,6) |
| LES-NP periférico, n (%) | 3 (4,4) | 2 (3,1) |
| Nefrite lúpica, n (%) | 18 (26,5) | 17 (26,2) |
| Síndrome do anticorpo antifosfolípido, n (%) | 21 (30,9) | 21 (32,3) |
| Síndrome de Sjögren, n (%) | 5 (7,4) | 4 (6,2) |
| Corticosteroides sistémicos, n (%) | 31 (45,6) | 30 (46,2) |
| Dose diária equivalente de PDN, mg | 10,1 (60,5) | 2,84 (4,11) |
| Outros imunossupressores, n (%) | 26 (38,2) | 24 (36,9) |
| Agentes biológicos, n (%) | 7 (10,3) | 6 (9,2) |
| IECA, n (%) | 10 (14,7) | 14 (21,5) |
| Antagonista dos recetores da angiotensina II, n (%) | 8 (11,8) | 7 (10,8) |
| Beta Bloqueante, n (%) | 8 (11,8) | 7 (10,8) |
| Diurético, n (%) | 4 (5,9) | 2 (3,1) |
| Bloqueador dos canais de cálcio, n (%) | 6 (8,8) | 7 (10,8) |
| Estatina, n (%) | 10 (14,7) | 14 (21,5) |
| Nitratos, n (%) | 0 | 0 |
| Antiagregante plaquetar, n (%) | 17 (25) | 18 (27,7) |
| Anticoagulante, n (%) | 12 (17,6) | 14 (21,5) |
| Hormonas tiroideias, n (%) | 7 (10,3) | 7 (10,8) |
| Inibidor seletivo da recaptção de serotonina, n (%) | 10 (14,7) | 13 (20) |
| Antidepressivo tricíclico, n (%) | 3 (4,4) | 5 (7,7) |
| Benzodiazepina, n (%) | 8 (11,8) | 8 (12,3) |

As variáveis discretas são apresentadas como n (%). As variáveis contínuas são apresentadas como média (DP) ou mediana (IQR: P₂₅ - P₇₅), conforme apropriado. Abreviaturas: IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; LES, lupus eritematoso sistémico; LES-NP, lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico; logMAR, logaritmo do ângulo mínimo de resolução; MAVC, melhor acuidade visual corrigida; PAM, pressão arterial média; PDN, prednisona; PIO, pressão intraocular; SLEDAI, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

3.1. Espessura da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (pRNFL)

Comparando os resultados da espessura da pRNFL entre as visitas V1 e V2, verifica-se que ocorreu uma diminuição da espessura desta camada em todos os setores (Quadro XVIII). Esta redução foi estatisticamente significativa ao nível da média global ($p = 0,006$) e no setor TI ($p = 0,017$). Verificou-se também uma evidência estatística fraca de redução da espessura no setor NI ($p = 0,053$).

Quadro XVIII - Espessura pRNFL (μm) a nível global e nos seis setores, em ambas as visitas

| Setores | Visita V1 | Visita V2 | Valor p |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------|
| | Grupo LES-II (n=68) | Grupo LES-II (n=65) | |
| Global | 96,59 (10,68) | 95,91 (10,01) | 0,006 |
| Temporal superior | 132,16 (15,81) | 131,83 (15,65) | 0,499 |
| Temporal | 68,00 (10,02) | 67,62 (9,94) | 0,244 |
| Temporal inferior | 141,85 (19,89) | 140,48 (19,79) | 0,017 |
| Nasal inferior | 113,93 (25,56) | 112,82 (25,13) | 0,053 |
| Nasal | 72,93 (13,23) | 72,14 (11,57) | 0,197 |
| Nasal superior | 104,35 (18,76) | 104,28 (18,82) | 0,408 |

Resultados expressos em média (DP). Abreviaturas: LES, lupus eritematoso sistémico. Os valores p foram obtidos por modelos de regressão linear univariáveis de efeitos mistos.

A análise de regressão linear multivariável, após correção para os efeitos da idade, sexo, MAVC, PIO, equivalente esférico, comprimento axial, IMC, PAM, medicação sistémica, duração da doença, índice de atividade e comorbilidades sistémicas revelou uma redução estatisticamente significativa da pRNFL a nível global ($p=0,006$) e no setor TI ($p=0,018$) da visita V1 para a visita V2 (Quadro XIX). No setor NI, manteve-se uma fraca evidência estatística para a redução da espessura desta camada, comparativamente a V1 ($p=0,052$). Após aplicação das correções de Bonferroni, a significância estatística manteve-se a nível global. Verificou-se também uma associação negativa entre a idade e a espessura de pRNFL nos setores TS, TI e NI, com uma redução na espessura de 0,34 a 0,56 μm por cada aumento de ano de vida. Após as correções de Bonferroni, esta associação manteve a significância estatística a nível global e no setor TI. O comprimento axial também se associou negativamente com a espessura da pRNFL nos setores TS, NI e NS, com uma redução média na espessura de 3,65 a 10,68 μm por cada milímetro de aumento no comprimento axial. Após as correções de Bonferroni, a significância estatística manteve-se a nível global e nos setores NI e NS. Verificou-se igualmente uma relação negativa

entre a medicação crónica com anticoagulante oral e a espessura da pRNFL a nível global e nos setores TI e NI, com uma diminuição média na espessura de 6,90 a 18,21 μm em doentes medicados. A significância estatística manteve-se nos setores TI e NI, após aplicação das correções de Bonferroni. Finalmente, destaca-se uma associação negativa entre a espessura desta camada e a medicação crónica com bloqueador dos canais de cálcio no setor NS, com uma diminuição média da espessura de 22,38 μm em doentes medicados. Esta associação manteve significância estatística após as correções de Bonferroni. Com um nível inferior de evidência estatística, verificou-se uma diminuição média na espessura da pRNFL de 9,28 μm no setor N, em doentes medicados.

Quadro XIX - Resultados dos modelos de regressão multivariável – variável dependente: espessura da pRNFL

| Modelo | Estimativa do Coeficiente | Intervalo de Confiança a 95% | Valor p |
|--|---------------------------|------------------------------|---------|
| Variável dependente: espessura da pRNFL G | | | |
| Média da diferença entre V2 e V1 | -0,55 | -0,94 a -0,16 | 0,006 |
| Idade (anos) | -0,36 | -0,54 a -0,17 | <0,001 |
| Comprimento axial (mm) | -3,65 | -5,96 a -1,34 | 0,002 |
| Anticoagulante | -6,90 | -12,19 a -1,62 | 0,010 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL TS | | | |
| Média da diferença entre V2 e V1 | -0,31 | -1,22 a 0,59 | 0,498 |
| Idade (anos) | -0,34 | -0,64 a -0,04 | 0,029 |
| Comprimento axial (mm) | -4,10 | -7,94 a -0,26 | 0,036 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL T | | | |
| Média da diferença entre V2 e V1 | -0,49 | -1,29 a 0,32 | 0,237 |
| Síndrome de Sjögren | -10,11 | -18,65 a -1,57 | 0,020 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL TI | | | |
| Média da diferença entre V2 e V1 | -1,06 | -1,94 a -0,18 | 0,018 |
| Idade (anos) | -0,54 | -0,87 a -0,22 | 0,001 |
| Anticoagulante | -14,81 | -24,95 a -4,67 | 0,004 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL NI | | | |
| Média da diferença entre V2 e V1 | -0,87 | -1,75 a 0,01 | 0,052 |
| Idade (anos) | -0,56 | -1,00 a -0,12 | 0,013 |
| Comprimento axial (mm) | -10,68 | -16,28 a -5,07 | <0,001 |
| Anticoagulante | -18,21 | -31,04 a -5,37 | 0,005 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL N | | | |
| Média da diferença entre V2 e V1 | -0,35 | -0,88 a 0,18 | 0,197 |
| Bloqueador dos canais de cálcio | -9,28 | -19,29 a 0,73 | 0,069 |
| Variável dependente: espessura da pRNFL NS | | | |
| Média da diferença entre V2 e V1 | -0,32 | -1,08 a 0,44 | 0,405 |
| Comprimento axial (mm) | -6,21 | -10,26 a -2,16 | 0,003 |
| Bloqueador dos canais de cálcio | -22,38 | -35,63 a -9,13 | 0,001 |

Valores p obtidos por modelos de regressão linear multivariáveis de efeitos mistos.

Abreviaturas: G, média global; N, nasal; NI, nasal inferior; NS, nasal superior; pRNFL, espessura da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar (do inglês *peripapillary retinal nerve fiber layer*); T, temporal; TI, temporal inferior; TS, temporal superior.

3.2. Espessura da retina total e por camadas na área macular

Os resultados da análise de regressão linear multivariável para a espessura retiniana total e por camadas não revelaram diferenças com significado estatístico entre as visitas V1 e V2, após considerar os efeitos das restantes variáveis. Na Figura 11, estão representados os gráficos comparando a espessura macular total e por camadas, nas nove áreas ETDRS, entre as visitas V1 e V2.

3.3. Espessura coroideia

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na espessura coroideia entre as visitas V1 e V2 (Quadro XX). Relativamente ao padrão de distribuição topográfico da espessura coroideia no polo posterior, as características mantiveram-se da visita V1 para a V2. Assim, a espessura coroideia manteve-se maior nos quadrantes temporais relativamente aos nasais. Manteve-se também a normal redução progressiva de espessura coroideia do centro para a periferia ao nível da secção foveal horizontal ($p < 0,001$). À semelhança da visita V1, na visita V2 a espessura coroideia média dos quadrantes inferiores foi superior à dos quadrantes superiores. Por último, a redução progressiva da espessura coroideia do centro em direção à periferia não se verificou no meridiano vertical, tal como já havia sido documentado na visita V1 ($p > 0,05$).

Quadro XX - Espessura coroideia (μm) nas 13 localizações nas visitas V1 e V2

| Localização | Visita V1 | Visita V2 | Valor p |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| | Grupo LES-II (n=68) | Grupo LES-II (n=65) | |
| Subfoveal central | 282,22 (83,71) | 280,98 (84,46) | 0,924 |
| Temporal 500 μm | 268,66 (75,77) | 270,97 (76,91) | 0,425 |
| Temporal 1000 μm | 261,35 (74,61) | 264,28 (72,39) | 0,500 |
| Temporal 1500 μm | 246,74 (75,18) | 250,46 (73,17) | 0,204 |
| Nasal 500 μm | 267,00 (81,66) | 267,38 (78,18) | 0,708 |
| Nasal 1000 μm | 251,40 (79,36) | 249,69 (76,71) | 0,974 |
| Nasal 1500 μm | 225,90 (75,37) | 224,62 (70,67) | 0,759 |
| Superior 500 μm | 280,75 (86,21) | 278,42 (85,14) | 0,794 |
| Superior 1000 μm | 275,53 (78,20) | 268,60 (82,37) | 0,351 |
| Superior 1500 μm | 274,97 (75,36) | 275,51 (78,16) | 0,956 |
| Inferior 500 μm | 278,82 (87,61) | 272,00 (86,43) | 0,311 |
| Inferior 1000 μm | 280,69 (78,08) | 277,78 (84,25) | 0,733 |
| Inferior 1500 μm | 282,53 (83,79) | 278,78 (90,09) | 0,659 |

Resultados expressos como média (DP). Os valores p foram obtidos por modelos de regressão linear univariáveis de efeitos mistos. Abreviaturas: LES, lupus eritematoso sistémico.

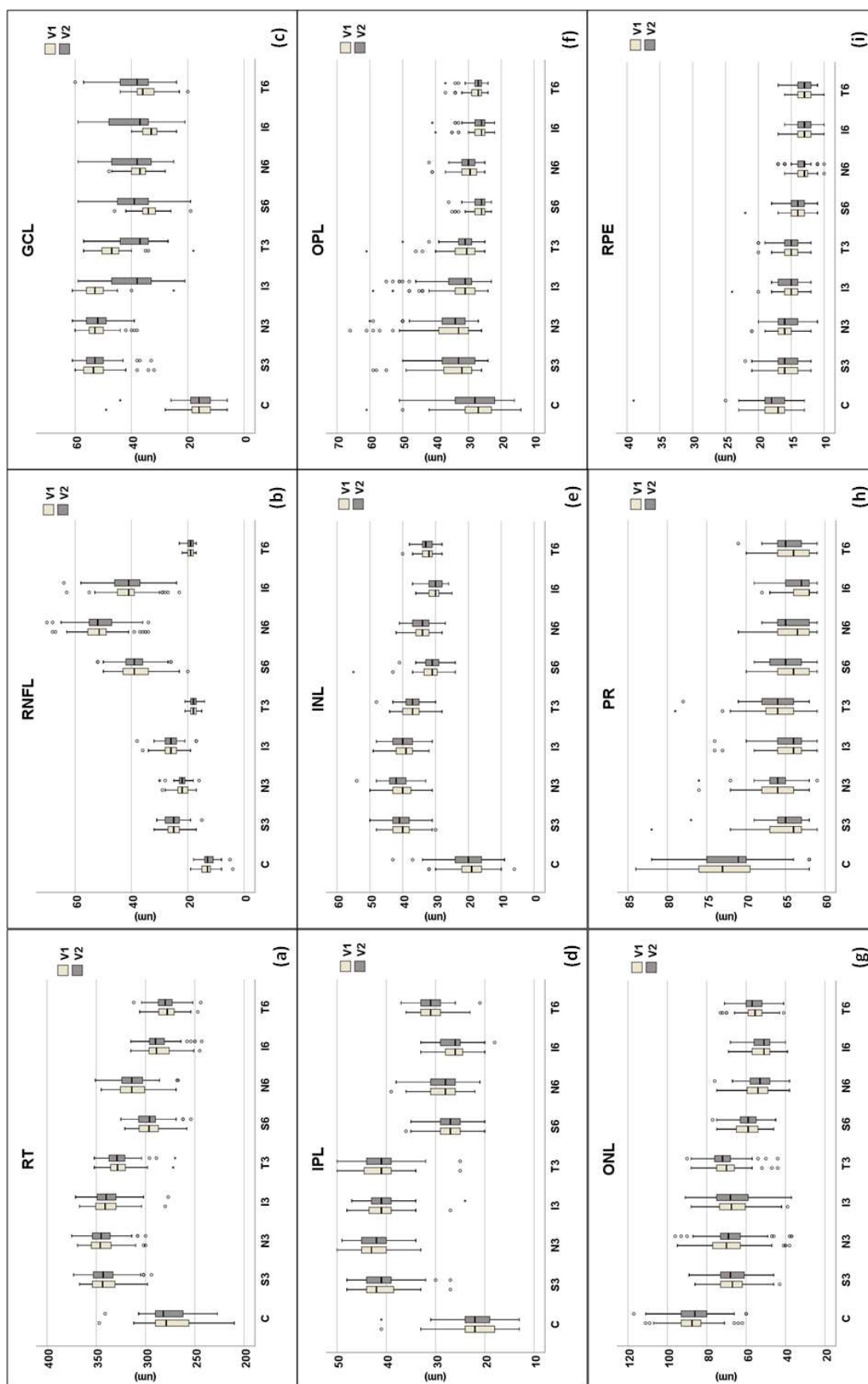


Figura 11 - Comparação da espessura das várias camadas retinianas nas visitas 1 e 2. (a) RT - espessura retiniana total; (b) RNFL - camada de fibras nervosas retinianas; (c) GCL - camada de células ganglionares; (d) IPL - camada plexiforme interna; (e) INL - camada nuclear interna; (f) OPL - camada plexiforme externa; (g) ONL - camada nuclear externa; (h) PR - camada de fotorreceptores; (i) RPE - epitélio pigmentado da retina.

CAPÍTULO V – DISCUSSÃO

O LES, muitas vezes considerado o paradigma das doenças autoimunes sistémicas, é uma doença altamente complexa e heterogénea, quer do ponto de vista clínico quer fisiopatológico. Prova disso é o debate existente na comunidade científica entre a corrente que defende que se trata de uma única doença com fenótipos heterogéneos ou, por outro lado, de várias doenças distintas com diferentes padrões clínicos, imunológicos, patogénicos, genéticos e prognósticos^{201,202}. São estas características que fazem do LES uma doença tão estimulante quanto desafiante, despertando o interesse e colaboração de diversas especialidades médicas.

Do ponto de vista oftalmológico, as manifestações clínicas são vastas e com diferente impacto, quer no prognóstico da função visual, quer na relação com o envolvimento sistémico. Este projeto pretende contribuir para uma atualização do conhecimento das manifestações oftalmológicas do LES, tendo em conta os avanços recentes no seguimento, tratamento sistémico e rastreio oftalmológico destes doentes. Trata-se de um estudo com uma das maiores coortes nesta área, sendo o primeiro estudo epidemiológico das manifestações oftalmológicas do LES realizado em Portugal.

A contribuição deste estudo passa, também, por explorar as potencialidades dos novos métodos de imagem não invasivos, nomeadamente da tomografia de coerência ótica. Esta tecnologia permite o estudo dos vasos da retina e coroideia, o que poderá possibilitar a identificação precoce de padrões microvasculares anómalos. Estas alterações poderão não só ter implicações em termos de prognóstico visual, como também refletir o estado da microvasculatura de outros territórios, como o rim. Possibilita, deste modo, inferir de forma indireta e não invasiva acerca da existência de patologia microvascular noutros territórios. Por outro lado, o estudo da retina e nervo ótico, que possuem uma origem embriológica comum ao SNC, poderá permitir inferir sobre alterações que ocorrem a este nível. Estudos de imagem e neuropsicológicos demonstram alterações estruturais e funcionais do SNC numa percentagem significativa de doentes com LES, desde fases precoces da sua história natural^{203,204,161}. Porém, a imprecisão dos testes neuropsicológicos e o tempo e custos associados aos métodos neuroimagiológicos, tornam estas abordagens pouco viáveis²⁰⁵.

Ao longo deste capítulo serão discutidos os principais resultados deste projeto de investigação, procurando responder a cada um dos objetivos do estudo. Serão igualmente discutidas as limitações do estudo, bem como as implicações para a prática clínica e projetos de investigação futuros.

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Este estudo incluiu 161 doentes com diagnóstico confirmado de LES, dos quais 90,1% eram do sexo feminino. A prevalência global de patologia oftalmológica nesta amostra foi de 41,0%. Quando se consideraram apenas as manifestações oftalmológicas potencialmente atribuíveis ao LES, ou ao seu tratamento, essa prevalência foi de 31,1%. Este resultado está em linha com a prevalência reportada em estudos anteriores^{206,207,80,202}. Avaliando a prevalência por patologia, a síndrome de olho seco foi observada em 12,4%. À semelhança de outros estudos, esta foi a manifestação mais frequente. A prevalência observada é concordante com a reportada por outros autores que consideraram critérios subjetivos e objetivos no diagnóstico desta síndrome, como é o caso dos estudos de Dammacco *et al.* (11,2% numa amostra de 98 doentes com LES) e EL-Shereef *et al.* (11,5% numa amostra de 52 doentes com LES)^{202,80}.

Dos resultados deste estudo destaca-se também a redução significativa da retinopatia lúpica, a qual foi observada em apenas 2 doentes (1,2%). Em séries mais antigas, esta complicação era reportada em 7 a 29% dos doentes^{79,80}. Relativamente à coroidopatia lúpica, verificou-se igualmente uma discreta redução na prevalência em comparação com estudos anteriores^{104,109}. Observou-se apenas um caso de coroidopatia lúpica nesta coorte (0,6%). Para além do seu potencial para um prognóstico visual desfavorável, a retinopatia ou coroidopatia lúpicas constituem marcadores de elevada atividade sistémica da doença, associando-se a uma maior probabilidade de envolvimento renal e do sistema nervoso central. São igualmente fatores independentes de prognóstico negativo para a sobrevida^{102,101}. Deste modo, a redução da sua ocorrência representa um marco importante no seguimento desta patologia, sendo uma consequência direta do melhor controlo sistémico destes doentes. Esta melhoria deve-se aos significativos avanços na terapêutica, vigilância e diagnóstico de lesão de órgãos-alvo a que temos assistido ao longo dos últimos anos.

Parte do sucesso conseguido atribui-se à terapêutica com antimaláricos, particularmente a HCQ. A terapia de manutenção crónica com estes fármacos provou, em diversos estudos, a sua eficácia na redução das exacerbações, redução das lesões de órgãos-alvo e aumento da sobrevida^{8,120}. Deste modo, as *guidelines* terapêuticas recentes recomendam a sua introdução em todos os doentes desde as fases iniciais da história natural da doença¹²². À luz destas novas recomendações, tem aumentado significativamente o número de doentes medicados e o tempo de exposição a uma classe de fármacos com potencial para causar toxicidade ocular. Consequentemente, enquanto os estudos mais antigos relatavam uma prevalência de maculopatia a HCQ na ordem dos 0 a 4%^{208,209}, estudos mais recentes reportam prevalências

mais elevadas, entre 7,5 a 13,1%, particularmente em populações de alto risco^{210,125}. A par do aumento da exposição ao fármaco, acredita-se que a franca melhoria das estratégias de rastreio contribuiu significativamente para este aumento de prevalência de casos de toxicidade. O nosso estudo apresentou resultados concordantes com os reportados nos últimos estudos. Em consonância com as *guidelines* terapêuticas, 97,5% dos doentes já tinham feito medicação com HCQ, estando 80,7% medicados à data da inclusão no estudo. Verificaram-se critérios de toxicidade retiniana em 11,2%, prevalência que está em linha com a reportada nos estudos mais recentes. É importante salientar que o subgrupo de doentes com critérios de toxicidade era um subgrupo de elevado risco, com um tempo médio de tratamento de aproximadamente 15 anos e uma dose cumulativa média de 2130 g. O padrão de toxicidade retiniana também sofreu alterações. No passado, o padrão clássico de toxicidade era descrito como maculopatia em alvo, com um anel paracentral de atrofia do epitélio pigmentado da retina, detetável à fundoscopia. A este padrão fundoscópico correspondia um escotoma paracentral anelar e alterações da visão cromática. Estes defeitos eram irreversíveis e frequentemente progressivos, mesmo após a descontinuação do fármaco¹³⁰. A melhoria dos métodos de rastreio, nomeadamente com a utilização da PEC macular, SD-OCT, FAF e ERG-mf, possibilitou a deteção de sinais precoces de toxicidade. Deste modo, o objetivo do rastreio passa atualmente pela deteção de lesão paracentral da camada de fotorreceptores, antes do atingimento do epitélio pigmentado da retina¹²⁴. Nesta coorte, observaram-se ainda dois casos com fenótipo atípico de retinotoxicidade por HCQ: um caso de degeneração macular cistóide e outro de descolamento do epitélio pigmentado da retina, que resolveu seis meses após a interrupção da terapêutica. Apesar de raros, ambos os padrões já tinham sido descritos na literatura^{211,212}.

Neste estudo, verificou-se também um aumento relativo no diagnóstico de catarata, observado em 11,2% dos doentes. Esta prevalência é superior à reportada em estudos mais antigos, sendo concordante com os resultados de estudos mais recentes, nomeadamente os estudos de Carli *et al.* e Dammaco *et al.* que reportaram o diagnóstico de catarata em 29% e 21,4%, respetivamente^{80,133,202}. O diagnóstico de glaucoma, feito em 3,1% dos doentes, também se aproximou dos resultados publicados nos estudos de Carli *et al.* e Dammaco *et al.*, que foram de 3% e 4,1%, respetivamente^{133,202}. Acredita-se que a tendência para o aumento no diagnóstico de catarata e glaucoma em doentes com LES se deva à corticoterapia sistémica crónica, uma vez que existe uma associação comprovada entre a dose cumulativa de corticosteroides e a incidência destas complicações¹³³. A idade é outro fator de risco quer para a catarata quer para o glaucoma^{213,214}. Em face da melhoria do controlo sistémico da doença, e consequente aumento

da sobrevida, tem-se verificado um envelhecimento progressivo dos doentes com LES, o que também terá implicações na incidência de manifestações oftalmológicas.

RETINA

Numa primeira fase do estudo (visita V1), comparou-se a espessura da pRNFL e das diferentes camadas maculares entre doentes com LES sem manifestações oftalmológicas e indivíduos sem LES. De uma forma global, a análise revelou uma redução significativa da pRNFL, bem como da camada de fotorreceptores macular em doentes com LES.

Ramage e colaboradores, num estudo com PET, demonstraram a existência de uma reação inflamatória de baixo grau (hipermetabolismo) no SNC de doentes com LES, desde fases precoces da história natural da doença. A intensidade da reação inflamatória correlacionou-se com o índice de atividade sistémico¹⁵⁰. A fisiopatologia do processo inflamatório é complexa e multifatorial, envolvendo lesão neuronal mediada por autoanticorpos, deposição de imunocomplexos, microangiopatia inflamatória/trombótica, síntese intratecal de citocinas proinflamatórias e disrupção da barreira hemato-encefálica^{215,216,217,135}. Este micro-ambiente inflamatório localizado acaba por perturbar o intrincado equilíbrio entre o SNC e o sistema imunitário, originando quadros de depressão, cefaleias, psicose, entre outros²¹⁸. Com o tempo, ocorre lesão mitocondrial e quebra da relação metabólica neurónio-células gliais, resultando numa marcada redução da atividade sináptica e morte neuronal, que constituem a pedra basilar do processo de neurodegeneração¹³⁴. Estas alterações traduzem-se numa redução da atividade metabólica, detetável por PET (falência celular iminente) e mais tarde em atrofia tecidual (morte neuronal), originando alterações estruturais detetáveis por RMN^{150,219,220,221}.

A redução da pRNFL, particularmente nos setores temporais, é um biomarcador comprovado de neurodegeneração em várias patologias como a doença de Alzheimer¹⁹⁴, doença de Parkinson¹⁹⁵ ou esclerose múltipla¹⁹³. Neste estudo, observou-se uma redução estatisticamente significativa da pRNFL nos doentes com LES, comparativamente ao grupo controlo. Esta diferença verificou-se a nível global, bem como nos setores temporal e temporal superior, independentemente da idade, sexo, MAVC, PIO, equivalente esférico, comprimento axial, IMC, PAM ou medicação sistémica. À semelhança de estudos anteriores, a idade e o comprimento axial apresentaram uma associação negativa com a espessura da pRNFL²²². A análise de regressão linear multivariável envolvendo apenas os doentes com LES demonstrou que os indivíduos cronicamente medicados com anticoagulantes, estatinas, IECA e bloqueadores dos canais de cálcio apresentam valores inferiores de espessura da pRNFL. Após revisão da literatura, verificou-se que apenas um número reduzido de publicações estudou a pRNFL em doentes com LES, sendo os resultados inconsistentes. Shulman e colaboradores descreveram uma redução da pRNFL em doentes com LES, porém sem significado estatístico. No entanto, este estudo utilizou

uma amostra reduzida, com apenas 21 doentes com LES e 11 controlos saudáveis²²³. Liu e colaboradores, num estudo que incluiu 31 doentes com LES e 16 indivíduos saudáveis, descreveram uma redução significativa da espessura da pRNFL a nível global e nos setores temporal superior e nasal. Reportaram igualmente uma correlação positiva entre a espessura desta camada ao nível dos setores temporal superior e temporal inferior e os resultados de testes cognitivos¹⁹⁷. Contudo, em nenhum dos estudos referidos foi realizada uma análise multivariável, pelo que os resultados não tiveram em conta o efeito de fatores confundidores como a idade ou o comprimento axial do olho.

O estudo das camadas celulares retinianas a nível macular revelou uma redução significativa da camada de fotorreceptores nos doentes com LES, comparativamente ao grupo controlo. Não se encontraram diferenças com significado estatístico nas restantes camadas ou na espessura macular total. Os fotorreceptores são os neurónios do SNC mais exigentes do ponto de vista energético²²⁴. As suas necessidades metabólicas são supridas pela circulação coroideia, particularmente pela coriocapilar. O envolvimento clínico da coroideia, comumente designado coroidopatia lúpica, é uma entidade exuberante com potencial para causar sequelas oftalmológicas graves. Fisiopatologicamente, resulta de um processo de vaculite, bem como da deposição vascular de imunoglobulinas e complemento, resultando em isquémia coroideia a longo prazo²²⁵. No entanto, vários estudos têm descrito alterações subclínicas na circulação coroideia em doentes com LES^{111,226,110}. Deste modo, postula-se que as alterações ocorridas ao nível da coriocapilar resultem em isquémia crónica das camadas retinianas externas, particularmente dos fotorreceptores, com consequente aumento da produção de espécies reativas de oxigénio. O resultante aumento do *stress* oxidativo compromete a biogénese mitocondrial, originando um défice energético que culmina na degeneração dos fotorreceptores observada nos doentes com LES¹³⁴. Outro mecanismo proposto para a lesão dos fotorreceptores é a produção de autoanticorpos específicos contra estas células^{227,228}. Estudos histológicos em modelos animais de LES documentaram uma destruição da camada de fotorreceptores, acompanhada de espessamento da parede das arteríolas coroideias e oclusão vascular da coriocapilar²²⁹. Estudos histopatológicos em humanos com LES são raros na literatura. Cao e colaboradores descreveram um caso de retinopatia autoimune num doente com LES, com perda difusa de fotorreceptores e sem sinais de inflamação tecidual significativa. Os nervos óticos apresentavam redução da densidade axonal, com espessamento dos septos, ligeira infiltração macrofágica e acumulação de células da microglia²²⁷. A diminuição da camada de fotorreceptores como sinal precoce de neurodegeneração já havia sido descrita também em outras patologias,

nomeadamente na diabetes *mellitus* e síndrome metabólica, nas quais a doença microvascular assume um papel importante na fisiopatologia^{196,230}.

A análise de regressão linear multivariável para a camada de fotorreceptores, considerando apenas o grupo dos doentes com LES, revelou uma associação negativa entre o diagnóstico de LES-NP e a espessura desta camada na área central. Verificou-se igualmente uma associação negativa entre o grau de atividade sistémica (índice SLEDAI) e a espessura da camada de fotorreceptores nos setores central e N3. Doentes com síndrome de Sjögren apresentaram espessamento dos fotorreceptores nos setores central e N3, porém o significado desta relação estatística é incerto, uma vez que apenas cinco doentes desta amostra apresentavam síndrome de Sjögren. Documentou-se também uma redução da espessura da camada de fotorreceptores em vários setores nos doentes cronicamente medicados com anti-hipertensores ou estatinas. Estes resultados sugerem que doentes com mau controlo sistémico, ou com envolvimento neurológico, têm maior risco de neurodegeneração dos fotorreceptores. À semelhança do que se verificou com a pRNFL, doentes com hipertensão ou hipercolesterolémia apresentaram maior suscetibilidade para degeneração dos fotorreceptores. Esta relação sugere que os fatores de risco cardiovascular possam ter um efeito potenciador da neurodegeneração em doentes com LES. Tal hipótese é apoiada por estudos anteriores em doentes com LES, que associaram a síndrome metabólica não só a um aumento do risco de eventos cardiovasculares, como também a um maior risco de complicações oculares e neurológicas^{231,232}. Verificou-se também uma associação negativa entre a espessura da camada de fotorreceptores e a terapêutica crónica com HCQ no setor S6. Porém, a ausência de associações significativas em outras áreas da grelha ETDRS ou com a dose cumulativa do fármaco, bem como a ausência de sinais de toxicidade na PEC macular ou FAF são argumentos contra a existência de toxicidade retiniana.

Outro dado interessante desta análise que importa discutir diz respeito à relação da espessura da camada de fotorreceptores com a duração da doença. Verificou-se que a redução da espessura desta camada foi mais acentuada nos doentes com menor duração da doença (até 5 anos), seguido daqueles com duração intermédia (5 a 10 anos) e, por último, dos com maior tempo de doença (superior a 10 anos). Este padrão foi observado em todas as áreas ETDRS e poderá ser interpretado à luz de um processo de remodelação retiniana. A remodelação retiniana é um processo em que, na sequência da perda de cones e/ou bastonetes, ocorre um défice de sinalização aferente ao nível da neurorretina que, por sua vez, estimula uma série de alterações estruturais na organização retiniana. Este processo já foi descrito e associado a várias patologias, nomeadamente descolamento de retina, retinopatia pigmentar ou degenerescência macular associada à idade, podendo ocorrer na sequência de qualquer patologia em que haja

degeneração de fotorreceptores, especialmente dos cones^{233,234,235,236,237}. Independentemente do evento desencadeante, as alterações retinianas daí resultantes incluem reajustes na morfologia e organização neuronal através de processos de migração celular, neuritogénese, reorganização da rede sináptica e dos processos moleculares intracelulares²³⁵. Este processo de plasticidade retiniana poderá explicar a aparente recuperação parcial da espessura da camada de fotorreceptores observada com o aumento da duração da doença.

Até à data, este foi o único estudo que avaliou a espessura de todas as camadas maculares em doentes com LES. Liu e colaboradores avaliaram a espessura macular total, da camada de células ganglionares e camada nuclear interna e verificaram uma redução destas estruturas comparativamente a indivíduos saudáveis. Porém, este estudo contou com uma amostra reduzida (31 doentes com LES e 16 indivíduos saudáveis) e não empregou uma análise multivariável. Deste modo, o efeito de fatores confundidores como a idade, PIO ou comprimento axial não foi considerado¹⁹⁷. Conigliaro e colaboradores avaliaram a espessura macular total e não encontraram diferenças comparativamente a controlos saudáveis. Estes autores realizaram igualmente microperimetria e verificaram uma redução da sensibilidade diferencial média e um aumento do defeito médio nos doentes com LES comparativamente ao grupo controlo. Porém, mais uma vez, o efeito de fatores confundidores como o comprimento axial não foi considerado na análise²³⁸. Outro estudo com OCTA revelou uma redução da densidade da rede microvascular macular retiniana em doentes com LES, comparativamente a controlos saudáveis. Esta redução foi mais acentuada em doentes com nefrite lúpica, bem como naqueles com índice de atividade sistémica e de dano cumulativo mais elevados. A dose cumulativa de HCQ, por sua vez, apresentou uma correlação positiva com a densidade microvascular²³⁹.

No estudo longitudinal, ao fim de aproximadamente um ano de seguimento (visita V2), verificou-se uma redução significativa de pRNFL nos doentes com LES. Não se verificaram, no entanto, alterações significativas na espessura macular total ou nas diferentes camadas maculares.

A classificação do LES como doença neurodegenerativa é ainda hoje objeto de discussão. Enquadra-se na definição de doença neurodegenerativa qualquer patologia na qual se verifique lesão neuronal primária, com dano estrutural e/ou funcional, com curso crónico e evolutivo e causa e/ou fisiopatologia essencialmente desconhecida¹⁷⁵. Conforme já referido, diversos estudos com RMN estrutural e funcional, estudos com PET, bem como estudos com testes cognitivos documentam uma incidência anormalmente elevada de alterações neuronais funcionais e/ou estruturais nestes doentes. Adicionalmente, estudos histológicos em modelos

ratinhos de LES revelam uma taxa acelerada de apoptose neuronal^{240,241}. No entanto, até à data, poucos estudos demonstraram a sua natureza crónica e progressiva. Estudos longitudinais envolvendo testes cognitivos apresentaram resultados inconsistentes, limitados porém por várias dificuldades metodológicas inerentes a este tipo de testes^{205,242}. Um estudo prospetivo utilizando RMN de tensor de difusão revelou alterações microestruturais progressivas nas substâncias branca e cinzenta, ao fim de 18 meses de seguimento, em doentes com LES sem envolvimento neuropsiquiátrico. Durante o período de *follow-up* não se detetou progressão do declínio cognitivo ou de alterações macroestruturais na RMN²⁴³.

Este foi o primeiro estudo que avaliou prospectivamente a pRNFL em doentes com LES, tendo documentado uma redução desta camada no final do período de *follow-up*. Verificou-se uma redução significativa da espessura da pRNFL a nível global e no setor TI, após correção para o efeito das restantes variáveis. Nos restantes setores, verificou-se também uma redução da espessura, porém sem significado estatístico. Os estudos de caso-controlo e coorte prospetivo realizados no âmbito deste projeto demonstraram portanto que, nos doentes com LES, não só existe uma redução da pRNFL comparativamente a indivíduos sem doença, como ocorre também uma redução progressiva desta camada com o tempo. Estes resultados apoiam a hipótese da existência de um processo neurodegenerativo associado ao LES, presente desde uma fase precoce da doença, e passível de ser monitorizado por SD-OCT. Um estudo longitudinal recente, conduzido por Shi e colaboradores, em adultos idosos sem demência, demonstrou uma relação positiva entre a redução da espessura da pRNFL e a progressão de atrofia cerebral detetada por RMN. O mesmo estudo revelou também uma associação entre a redução da espessura da pRNFL e o declínio da memória episódica, avaliada por testes cognitivos. Os autores enaltecem, deste modo, a importância da avaliação longitudinal da pRNFL na monitorização do envelhecimento neurocognitivo ou neurodegeneração²⁴⁴.

A análise de regressão multivariável realizada no âmbito do estudo longitudinal demonstrou também que, quer a idade, quer o comprimento axial, se relacionaram negativamente com a espessura da pRNFL. Verificou-se, igualmente, uma associação negativa entre a espessura desta camada e a medicação crónica com anticoagulantes, a nível global e nos setores TI e NI. A medicação crónica com bloqueadores dos canais de cálcio também evidenciou uma associação negativa para os setores N e NS. Estes resultados estão em linha com os obtidos no estudo de caso-controlo e reforçam o efeito nefasto dos fatores de risco cardiovasculares na progressão das alterações neurodegenerativas.

O estudo de coorte prospetivo não revelou alterações significativas na espessura macular total ou das diferentes camadas maculares, após ajustamento para os efeitos da idade, índice de

atividade, comorbilidades sistêmicas e restantes variáveis. Um estudo recente, conduzido por Martín-Iglesias e colaboradores, avaliou prospectivamente a espessura macular total e a GCL em doentes com LES medicados com HCQ durante 5 anos. Os autores reportaram uma redução estatisticamente significativa em ambas as estruturas, sem o aparecimento de alterações qualitativas nas camadas retinianas externas. No entanto, os autores não realizaram uma análise multivariável, pelo que o efeito de fatores confundidores como o envelhecimento não foi considerado²⁴⁵.

Este estudo apresenta, no entanto, algumas limitações que importa referir. A primeira diz respeito à dimensão da amostra. Apesar de ser o maior estudo nesta área, foram avaliadas muitas variáveis, algumas delas nunca avaliadas em estudos anteriores. Deste modo, a dimensão da amostra poderá ter limitado a obtenção de resultados significativos para alguns subgrupos de doentes, como por exemplo dos doentes com LES-NP ou com síndrome de Sjögren. Ainda assim, obtiveram-se resultados interessantes que poderão servir de ponto de partida para estudos futuros. Outra limitação diz respeito à duração da doença, que teve por base a data do diagnóstico. Devido ao atraso que, por vezes, se verifica no diagnóstico, esta abordagem pode ter subestimado o tempo real de doença em alguns indivíduos. Em terceiro lugar, a segmentação retiniana para cálculo das espessuras foi feita recorrendo a um *software* automático, suscetível de erros. Esta limitação foi minimizada através da inspeção detalhada e, quando necessário, correção manual da segmentação por um oftalmologista experiente e desconhecedor do diagnóstico dos participantes. Por último, aponta-se como limitação ao estudo longitudinal o tempo de seguimento. Um ano é um período de tempo curto no que diz respeito a alterações neurodegenerativas. Embora se tenha observado uma redução significativa da pRNFL, o reduzido tempo de *follow-up* pode ter limitado a obtenção de diferenças com significado estatístico na espessura das camadas celulares maculares.

COROIDEIA

No primeiro momento deste estudo (Visita V1) comparou-se a espessura coroideia entre doentes com LES sem manifestações oftalmológicas e indivíduos do grupo controlo, sem doença autoimune. Verificou-se uma redução da espessura coroideia subfoveal e nos quadrantes nasal, temporal e superior nos doentes com LES. Nos quadrantes inferiores, os indivíduos com LES apresentaram um aumento da espessura coroideia comparativamente ao grupo controlo. No entanto, as referidas diferenças não alcançaram significado estatístico. Observou-se, ainda, uma alteração do padrão topográfico da espessura coroideia no polo posterior apenas nos doentes com LES. No grupo controlo observou-se o padrão normal de distribuição da espessura coroideia, a qual foi em média mais espessa nos quadrantes superior e temporal comparativamente aos quadrantes inferior e nasal, respetivamente^{246,247}. No grupo de doentes com LES, o quadrante temporal apresentou maior espessura comparativamente ao nasal, porém o quadrante inferior apresentou maior espessura média que o superior. Por outro lado, nos doentes com LES, o padrão normal de progressão da espessura coroideia do centro para a periferia estava preservado no plano foveal horizontal, mas não no meridiano vertical, sugerindo a existência de um aplanamento e atrofia da coroideia²⁴⁷.

A coroideia é o tecido com maior fluxo sanguíneo por unidade de massa, desempenhando um papel fundamental na nutrição e homeostasia das camadas externas da retina²⁴⁸. Devido à grande densidade vascular, funciona também como alvo de diversas patologias sistémicas, refletindo o dano microvascular que ocorre em outros territórios. Por exemplo, a hipertensão arterial sistémica associa-se a uma redução da espessura coroideia²⁴⁹, enquanto a diabetes *mellitus* se associa a um aumento da espessura deste tecido numa fase precoce da doença, antes do desenvolvimento de retinopatia diabética²⁵⁰. Estudos na doença arterial coronária revelam, por sua vez, uma redução da espessura coroideia, que ocorre independente de outros fatores de risco como a diabetes *mellitus* ou a hipertensão arterial²⁵¹. O LES, sendo uma doença autoimune do tecido conjuntivo, pode afetar os vasos sanguíneos em múltiplos territórios, quer diretamente por um mecanismo de vasculite ou trombótico/aterosclerótico, quer indiretamente, interferindo com os mecanismos de vasorregulação^{252,253,254,255}. Deste modo, é expectável que, mesmo em doentes assintomáticos sem coroidopatia lúpica clínica, ocorram alterações microvasculares coroideias passíveis de deteção por SD-OCT, OCTA ou angiografia com verde de indocianina^{110,104}.

Estudos anteriores já haviam comparado a espessura coroideia entre doentes com LES e controlos saudáveis, tendo apresentado resultados contraditórios. Altinkaynak e colaboradores,

num estudo que incluiu 58 doentes com LES e 58 controlos saudáveis, reportaram uma redução significativa da espessura coroideia em doentes com LES²²⁶. Porém, este estudo incluiu apenas doentes em fase inativa da doença e avaliou a coroideia em apenas três localizações: subfoveal, 1500 µm nasal e 1500 µm temporal à fóvea. Tendo em conta a irregularidade da linha de transição esclerocoroideia, a medição da espessura coroideia em apenas três pontos afeta significativamente a consistência dos resultados. Por outro lado, o efeito de fatores sistémicos como a medicação, presença de nefrite lúpica, LES-NP, síndrome de anticorpo antifosfolípido ou de outras comorbilidades sistémicas não foi considerado na análise. Ferreira e colaboradores, por sua vez, reportaram um aumento da espessura coroideia associada ao LES¹⁹⁸. Tratou-se, no entanto, de um estudo retrospectivo que incluiu doentes que realizaram SD-OCT no contexto de um programa de rastreio de toxicidade por HCQ. Por esta razão, o índice de atividade sistémica, a pressão arterial sistémica no momento do exame ou as comorbilidades sistémicas associadas ao LES não foram incluídos na análise. Por outro lado, a espessura coroideia foi medida apenas na secção foveal horizontal. Agin e colaboradores, num estudo envolvendo LES juvenil reportaram um aumento da espessura coroideia associada ao LES²⁵⁶. Contudo, nenhum destes estudos incluiu uma análise multivariável, pelo que o efeito de fatores oculares e sistémicos passíveis de influenciar a espessura coroideia, nomeadamente comprimento axial, equivalente esférico, PIO, pressão arterial sistémica, IMC ou medicação sistémica, não foram considerados.

Este estudo incluiu a análise do efeito das diversas variáveis oftalmológicas na espessura coroideia. A espessura coroideia apresentou uma associação negativa com a idade, bem como com o comprimento axial, o que é consistente com os resultados de estudos anteriores^{257,258,259,260}. Verificou-se, em algumas localizações, uma associação negativa entre a espessura coroideia e a PAM, o que está em linha com estudos anteriores^{261,262}. O IMC também se associou negativamente à espessura coroideia em algumas localizações, tal como já havia sido reportado^{263,264}.

Na análise de regressão linear multivariável considerando apenas os doentes com LES, verificou-se que a medicação crónica com anticoagulantes apresentou uma associação negativa com a espessura coroideia em algumas localizações. Esta associação pode pois corresponder a um subgrupo de doentes no qual o processo isquémico e atrófico da coroideia está mais avançado. Os doentes com síndrome de Sjögren apresentaram um aumento da espessura coroideia na localização 1000 µm superior à fóvea. Esta relação nunca foi descrita, porém deve ser interpretada com precaução, uma vez que apenas 5 doentes desta amostra tinham o diagnóstico de síndrome de Sjögren. Ao contrário do estudo de Altinkaynak, não se encontrou uma relação com significado estatístico entre a espessura coroideia e a duração da doença²²⁶. No entanto,

analisando o gráfico de dispersão que ilustra a relação entre estas variáveis, parece existir uma tendência para a redução da espessura coroideia ao fim de 20 anos de doença. Relativamente à dose cumulativa e duração do tratamento com HCQ, não se encontraram associações significativas com a espessura coroideia. Os dados da literatura a este respeito são inconsistentes^{198,265}. Por último, nos doentes com nefrite lúpica, verificou-se uma associação negativa com a espessura coroideia em várias localizações do polo posterior. Estudos anteriores com angiografia com verde de indocianina já haviam demonstrado alterações subclínicas da circulação coroideia em doentes com nefrite lúpica^{110,184}. À data da realização do nosso estudo, não estavam publicados outros trabalhos avaliando a espessura coroideia por SD-OCT em doentes com nefrite lúpica. Entretanto, posteriormente, Braga e colaboradores publicaram um estudo de caso-controlo que comparou indivíduos com nefrite lúpica com um grupo controlo constituído por indivíduos com LES sem história de nefrite e outro grupo de controlos saudáveis. Verificaram um aumento da espessura coroideia nos doentes com nefrite lúpica comparativamente a controlos com LES e controlos saudáveis²⁶⁶. Mais recentemente, Lee e colaboradores, também num estudo de caso-controlo, reportaram uma ausência de diferença estatisticamente significativa entre doentes com LES, com e sem antecedentes de nefrite lúpica²⁶⁷. No entanto, os referidos estudos apresentam algumas limitações metodológicas que importa salientar. Nos critérios de exclusão de ambos os estudos não são referidas algumas doenças sistémicas com efeito comprovado na espessura coroideia, nomeadamente a hipertensão arterial sistémica e a diabetes *mellitus*. Por outro lado, não foi medida a pressão arterial no momento da realização do exame, não foi avaliado o IMC ou o comprimento axial do olho. Todos estes fatores influenciam significativamente a espessura coroideia. No caso particular do comprimento axial, no presente estudo demonstrou-se que este se relaciona negativamente com a espessura coroideia em todas as treze localizações estudadas. Por último, nenhum dos estudos incluiu uma análise multivariável. No nosso entender, sendo a coroideia um tecido dinâmico, não é passível de ser estudada sem ter em conta o efeito das diversas variáveis demográficas, sistémicas e oculares que influenciam a sua espessura.

A coroideia e o rim são órgãos com grandes semelhanças no que diz respeito à arquitetura vascular, estando ambos particularmente expostos ao efeito dos fatores de risco cardiovasculares. Quer a coriocapilar quer os glomérulos estão organizados em lóbulos e possuem capilares fenestrados, contendo colagénio tipo IV $\alpha 3$ -5²⁶⁸. Por sua vez, a membrana de Bruch apresenta semelhanças histológicas com a membrana basal do glomérulo e o epitélio pigmentado da retina com o epitélio glomerular¹¹⁰. Deste modo, acredita-se que as alterações vasculares coroideias possam espelhar as alterações noutros territórios microvasculares,

particularmente no rim. Estudos histopatológicos da coroideia em doentes com LES revelam vasculite, com infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear, bem como deposição vascular de imunocomplexos e complemento²⁶⁹. Alterações histopatológicas semelhantes foram descritas nos rins de doentes com nefrite lúpica²⁷⁰. Como consequência destas alterações, ocorre uma redução crónica do fluxo sanguíneo coroideu que, a longo prazo, resulta em atrofia do estroma coroideu²²⁵. A isquémia coroideia crónica e a atrofia estromal resultante podem pois justificar a redução da espessura coroideia e a perda do normal padrão topográfico da espessura coroideia, detetados por SD-OCT neste estudo. O facto da redução da espessura coroideia ter sido mais acentuada nos doentes com nefrite lúpica e nos medicados com anticoagulante poderá refletir um maior dano microvascular sistémico nestes subgrupos de doentes, resultante de uma maior atividade protrombótica e inflamatória.

Os resultados deste estudo sugerem também a existência de alterações nos mecanismos de autorregulação vascular coroideus em doentes com LES. O fluxo coroideu (FC) é uma função da pressão de perfusão (PP) e do raio vascular (r): $FC = PP/r$. A PP, por sua vez, depende da pressão arterial (PA) e da PIO: $PP = 2/3 [PA_{diastólica} + 1/3 (PA_{sistólica} - PA_{diastólica})] - PIO$ ²⁷¹. A principal resistência ao fluxo sanguíneo coroideu localiza-se ao nível das arteríolas. Como já foi referido, o fluxo sanguíneo coroideu é superior ao da generalidade dos tecidos, oscilando entre 500 e 2000 ml/min/100g de tecido^{272,273}. Vários estudos sugerem a existência de mecanismos de regulação do fluxo vascular na circulação coroideia, de forma a compensar as flutuações da pressão arterial sistémica e da PIO^{274,275,276}. Entre os mecanismos de vasorregulação propostos incluem-se o óxido nítrico, endotelinas, prostaglandinas e o sistema nervoso autónomo^{277,278,279,280,281}. No nosso estudo, verificou-se uma redução da espessura coroideia com o aumento da PAM nos indivíduos do grupo controlo. No entanto, nos doentes com LES, a espessura coroideia não sofreu alterações com a PAM em nenhuma das localizações estudadas. Tal facto deve-se provavelmente à falência dos mecanismos de regulação do fluxo sanguíneo em resposta às alterações da pressão de perfusão ocular. Esta hipótese é apoiada pelo facto de doentes com LES apresentarem sinais de disfunção autonómica, mesmo na ausência de manifestações clínicas de neuropatia periférica e independentemente da duração, atividade ou dano cumulativo causado pela doença²⁸². Estes doentes apresentam também sinais de disfunção endotelial e aumento da rigidez vascular desde fases precoces da história natural da doença, independentemente da existência de fatores de risco ou doença cardiovascular, o que também favorece a hipótese de alteração da regulação microvascular coroideia²⁸³.

A avaliação longitudinal da espessura coroideia não revelou alterações significativas ao fim de um ano de seguimento. Mantiveram-se também as alterações na distribuição topográfica da espessura coroideia no polo posterior já observadas na visita V1.

O nosso estudo apresenta algumas limitações. A medição da espessura coroideia foi aferida manualmente, sendo portanto suscetível de erros. No entanto, esta técnica tem sido utilizada em diversos estudos, tendo demonstrado elevada reprodutibilidade intra e interobservador²⁸⁴. Em segundo lugar, o estado de hidratação dos participantes, que pode afetar a espessura coroideia, não foi tido em consideração. Para minimizar as variações inerentes a este fator, todos os exames foram realizados no mesmo ambiente físico e à mesma hora do dia. Outra limitação diz respeito à aferição do tempo de doença. Tal como foi referido para os estudos da retina, a duração da doença foi calculada a partir da data do diagnóstico o que pode, em alguns casos, subestimar a duração total da mesma. Por último, embora este tenha sido o primeiro estudo longitudinal da espessura coroideia nos doentes com LES, o reduzido tempo de *follow-up* pode ter limitado a obtenção de alterações com significado estatístico.

CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES

O estudo efetuado, ao longo de 1 ano, em doentes com LES permitiu obter as seguintes conclusões:

1. Após a avaliação de uma amostra de 161 doentes com LES de um centro de referência terciário, estimou-se uma prevalência de manifestações oftalmológicas potencialmente atribuíveis à doença de 31,1%. A manifestação oftalmológica mais frequente foi a síndrome de olho seco, seguida da maculopatia por HCQ e da catarata.
2. A comparação dos resultados do estudo transversal com os dados da literatura permitiu concluir que existe uma mudança de paradigma nas manifestações oftalmológicas dos doentes com LES. Observou-se uma redução significativa nas complicações oftalmológicas relacionadas com a atividade sistémica da doença, particularmente da retinopatia lúpica. Por outro lado, verificou-se um aumento das manifestações oftalmológicas relacionadas quer com a terapêutica, quer com o envelhecimento. Este fenómeno é uma consequência dos avanços no tratamento, da melhoria dos meios de diagnóstico e do aumento da esperança de vida dos doentes com LES.
3. Doentes com LES sem manifestações oftalmológicas apresentam uma redução da espessura da pRNFL a nível global e nos setores temporal e temporal superior, comparativamente a indivíduos sem doença autoimune. Verificou-se, igualmente, uma menor espessura desta camada em doentes cronicamente medicados com anticoagulante, estatina e anti-hipertensor. Estes resultados sugerem a existência de alterações neurodegenerativas precoces, as quais são potenciadas por fatores de risco cardiovascular.
4. Doentes com LES sem manifestações oftalmológicas apresentam uma redução significativa da espessura da camada de fotorreceptores macular, comparativamente a indivíduos sem doença autoimune. Esta pode ser outra manifestação precoce de neurodegeneração, tal como já foi descrito noutras patologias com compromisso microvascular. A redução da espessura desta camada foi mais acentuada em doentes com pior controlo sistémico ou com envolvimento neuropsiquiátrico, bem como nos medicados com estatina ou anti-hipertensor.

5. Após um ano de seguimento, verificou-se uma redução significativa da espessura da pRNFL a nível global e no setor temporal inferior. Esta redução foi mais acentuada nos doentes medicados com anti-hipertensor ou com anticoagulante, reforçando o papel nefasto dos fatores de risco cardiovascular na progressão das alterações neurodegenerativas. A espessura das camadas maculares não revelou alterações significativas no final do período de seguimento.
6. Doentes com LES sem manifestações oftalmológicas apresentam alterações do normal padrão topográfico da espessura coroideia no polo posterior. Contrariamente ao grupo controlo, nestes doentes a espessura coroideia não parece ser influenciada por alterações na PAM. Não existem, no entanto, diferenças significativas na espessura deste tecido comparativamente a indivíduos sem doença autoimune. Também não se verificaram alterações significativas na espessura coroideia dos doentes com LES ao fim de um ano de seguimento.
7. Doentes com nefrite lúpica e doentes com LES medicados com anticoagulante apresentam uma redução significativa da espessura coroideia. As alterações de espessura coroideia verificadas nestes subgrupos poderão refletir o atingimento da microcirculação noutros territórios vasculares sistémicos.
8. O SD-OCT é um exame não invasivo útil na identificação de alterações estruturais precoces na retina de doentes com LES, as quais poderão representar sinais precoces e subclínicos de neurodegeneração. Permitiu, igualmente, identificar alterações coroideias precoces em alguns subgrupos de doentes com maior atingimento microvascular sistémico.

CAPÍTULO VII – PERSPETIVAS FUTURAS

O LES é uma doença multissistémica crónica, complexa e desafiante que afeta predominantemente indivíduos jovens, com considerável impacto na sua qualidade de vida e longevidade. Por estas razões, tem atraído o interesse da comunidade médica e científica nas mais variadas áreas do conhecimento. Ao longo dos últimos anos, vários estudos têm demonstrado alterações estruturais e funcionais a nível do SNC de doentes com LES, mesmo em indivíduos assintomáticos, desde fases precoces da doença. Deste modo, o conceito da existência de um processo de neurodegeneração precoce associado a esta doença tem ganho progressivamente maior aceitação.

Este estudo, além de ter contribuído para uma atualização da prevalência das manifestações oftalmológicas associadas ao LES, permitiu identificar alterações subclínicas da estrutura da retina, as quais poderão representar sinais precoces de neurodegeneração retiniana. Esta neurodegeneração manifestou-se com uma redução da espessura da camada dos fotorreceptores maculares, bem como da espessura da pRNFL. Documentou-se igualmente uma redução progressiva da espessura da pRNFL ao longo de um ano de seguimento. Além das alterações retinianas, detetaram-se também alterações na espessura coróideia nos doentes com LES, particularmente em alguns subgrupos com maior risco de lesão microvascular. Tendo em conta a estreita semelhança anatómica, histológica e fisiológica entre o olho e o cérebro, vários processos fisiopatológicos oftalmológicos têm repercussões a nível cerebral e vice-versa. Deste modo, a informação obtida através do estudo do olho permitirá inferir acerca de processos fisiopatológicos do SNC, tal como já foi demonstrado para várias patologias. Com base nos resultados deste estudo, podemos especular que a tomografia de coerência ótica poderá vir a ser um exame útil no diagnóstico e monitorização de alterações neurodegenerativas de doentes com LES, com a vantagem de não ser invasivo, ser menos oneroso, mais rápido e mais acessível que os métodos imagiológicos do SNC.

Um dos objetivos deste projeto foi a criação de uma coorte considerável de doentes com LES, cujo seguimento das complicações oftalmológicas e alterações microestruturais continuará para além dos limites temporais inerentes a esta tese de doutoramento. Assim, estudos futuros deverão ter uma amostra maior e um tempo de seguimento mais longo, a fim de permitir a deteção de alterações neurodegenerativas e o estudo das diversas variáveis e fatores de risco associados. Será também interessante associar as alterações detetadas por SD-OCT com alterações estruturais e funcionais avaliadas com métodos de imagem do SNC. Deste modo, o

OCT poderá vir a ser uma ferramenta útil na monitorização futura de ensaios clínicos com terapêuticas imunomoduladoras e neuroprotetoras.

Novas modalidades de imagem, nomeadamente o OCTA, com métodos de avaliação quantitativa da rede vascular retiniana e corioideia, permitirão certamente avaliar diferentes padrões de perfusão, com potenciais aplicações no diagnóstico, monitorização, tratamento e prognóstico de alterações da unidade neuro-vascular.

Cada vez mais a prática da Medicina Moderna exige da parte do Médico um sentido crítico apurado. Nesta perspetiva, a conciliação da atividade científica com a clínica não deve ser vista como um privilégio mas como um dever, indissociável do compromisso que assumimos diariamente com os nossos doentes. A realização do Doutoramento em Medicina foi um passo importante no atingimento deste objetivo, que me permitiu crescer como Homem, como Médico e como Investigador. Sem dúvida, adquiri ferramentas científicas que me possibilitarão aceitar, desenvolver e coordenar novos projetos de investigação, tendo sempre como meta o avanço e a melhoria da prática clínica em Oftalmologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Devergie A. *Abrégé Pratique Des Maladies de La Peau*. 3rd ed. Paris: Béchet jeune; 1828.
2. von Hebra F. *Jarhesbericht Über Die Fortschritte Der Gesamten Medicin in Allen Ländern Im Jahre 1845*. Erlangen: Ferdinand Enke; 1845.
3. &NA; *Manual of Diseases of the Eye*. Vol 16. New York: SS & W. Wood; 1941. doi:10.1097/00001888-194109000-00024
4. Kaposi. Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph*. 1872;4(1):36-78. doi:10.1007/BF01921090
5. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci*. 1976;271(1):107-117. doi:10.1097/00000441-197601000-00015
6. Swaak AJG, Van Den Brink HG, Smeenk RJT, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology*. 1999;38(10):953-958. doi:10.1093/rheumatology/38.10.953
7. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13. doi:10.1016/j.jaut.2018.11.001
8. Durcan L, Petri M. Immunomodulators in SLE: Clinical evidence and immunologic actions. *J Autoimmun*. 2016;74:73-84. doi:10.1016/j.jaut.2016.06.010
9. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-150. doi:10.1097/BOR.0000000000000480
10. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The Michigan lupus epidemiology and surveillance program. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):369-378. doi:10.1002/art.38238
11. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia lupus registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):357-368. doi:10.1002/art.38239
12. Ferucci ED, Johnston JM, Gaddy JR, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007-2009. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2494-2502. doi:10.1002/art.38720
13. Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, Herrinton LJ, Gordon C, Helmick CG. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in San Francisco County, California: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1996-2005. doi:10.1002/art.40191
14. Izmirlly PM, Wan I, Sahl S, et al. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):2006-2017. doi:10.1002/art.40192
15. Unprasert P, Sagar V, Crowson CS, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria. *Lupus*. 2017;26(3):240-247. doi:10.1177/0961203316657434
16. Furst DE, Clarke AE, Fernandes AW, Bancroft T, Greth W, Iorga SR. Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care

- population. *Lupus*. 2013;22(1):99-105. doi:10.1177/0961203312463110
17. Brinks R, Hoyer A, Weber S, et al. Age-specific and sex-specific incidence of systemic lupus erythematosus: An estimate from cross-sectional claims data of 2.3 million people in the German statutory health insurance 2002. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1). doi:10.1136/lupus-2016-000181
 18. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1082-1089. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.034
 19. Otsa K, Talli S, Harding P, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in the adult population of Estonia. *Lupus*. 2017;26(10):1115-1120. doi:10.1177/0961203316686705
 20. Ingvarsson RF, Bengtsson AA, Jönsen A. Variations in the epidemiology of systemic lupus erythematosus in southern Sweden. *Lupus*. 2015;25(7):772-780. doi:10.1177/0961203316635288
 21. Hermansen MLF, Lindhardtsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: A nationwide cohort study. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1335-1339. doi:10.3899/jrheum.151221
 22. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1992-2000. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211206
 23. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):136-141. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206334
 24. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: Results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open*. 2016;2(1). doi:10.1136/rmdopen-2015-000166
 25. Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, et al. Systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: A 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(5):350-358. doi:10.1097/MD.0b013e31822edf7f
 26. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019;393(10188):2332-2343. doi:10.1016/S0140-6736(19)30237-5
 27. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257-268. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.10.007
 28. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-318. doi:10.1191/0961203306lu2305xx
 29. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: A study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017;26(7):698-706. doi:10.1177/0961203316673728
 30. Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, et al. 46-year trends in systemic lupus erythematosus mortality in the United States, 1968 to 2013: A nationwide population-based study. *Ann*

- Intern Med.* 2017;167(11):777-785. doi:10.7326/M17-0102
31. Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: A general population-based study (1999-2014). *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(2):337-344. doi:10.1093/rheumatology/kex412
 32. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(3):147-156. doi:10.1097/01.md.0000224709.70133.f7
 33. Barber MRW, Clarke AE. Socioeconomic consequences of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):480-485. doi:10.1097/BOR.0000000000000416
 34. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: Prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):605-620. doi:10.1038/nrrheum.2016.137
 35. Zhu TY, Tam LS, Li EK. Cost-of-illness studies in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care Res*. 2011;63(5):751-760. doi:10.1002/acr.20410
 36. Attebery R, Hascall J. Measuring and Estimating. In: *The Bluebeam Guidebook*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2018:159-188. doi:10.1002/9781119393979.ch7
 37. Ferreira C. *Reactividade Imunológica No Lúpus Eritematoso Sistémico; Sua Possível Correlação Com Padrões Clínicos e Espectro de Aminas Com Função Neural [Tese de Doutoramento]*. Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 1998.
 38. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*.; 2018.
 39. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382(9894):819-831. doi:10.1016/S0140-6736(13)60954-X
 40. LEONHARDT T. Family Studies in Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Med Scand*. 1964;176(Suppl):743-759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4173168>.
 41. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR V. Systemic lupus erythematosus. [Review] [93 refs]. *Lancet*. 2007.
 42. Teruel M, Alarcón-Riquelme ME. Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):506-514. doi:10.1097/BOR.0000000000000310
 43. Aggarwal R, Sestak AL, D'Sousa A, Dillon SP, Namjou B, Scofield RH. Complete complement deficiency in a large cohort of familial systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(1):52-57. doi:10.1177/0961203309346508
 44. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet Part A*. 2015;167(2):296-312. doi:10.1002/ajmg.a.36887
 45. Lo MS. Monogenic Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(12). doi:10.1007/s11926-016-0621-9
 46. Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The real culprit in systemic lupus erythematosus: Abnormal epigenetic regulation. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):11013-11033. doi:10.3390/ijms160511013
 47. Rhodes B, Vyse TJ. The genetics of SLE: An update in the light of genome-wide association studies. *Rheumatology*. 2008;47(11):1603-1611. doi:10.1093/rheumatology/ken247

48. Quddus J, Johnson KJ, Gavalchin J, et al. Treating activated CD4+ T cells with either of two distinct DNA methyltransferase inhibitors, 5-azacytidine or procainamide, is sufficient to cause a lupus-like disease in syngeneic mice. *J Clin Invest.* 1993;92(1):38-53. doi:10.1172/JCI116576
49. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1251-1262. doi:10.1002/art.22510
50. Grimaldi CM, Cleary J, Selma Dagtas A, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest.* 2002;109(12):1625-1633. doi:10.1172/JCI0214873
51. Grimaldi CM, Hill L, Xu X, Peeva E, Diamond B. Hormonal modulation of B cell development and repertoire selection. In: *Molecular Immunology*. Vol 42. ; 2005:811-820. doi:10.1016/j.molimm.2004.05.014
52. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1504-1516. doi:10.1002/art.21034
53. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity - A contemporary review and mechanistic approach. *Journal of Autoimmunity*. doi:10.1016/j.jaut.2009.11.012
54. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38(7):497-506. doi:10.1080/08916930500285493
55. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: A population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum.* 2002;46(7):1840-1850. doi:10.1002/art.10368
56. Masi AT, Rodman GP. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Bull Rheum Dis.* 1981;31(1):643-648.
57. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-1277. doi:10.1002/art.1780251101
58. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi:10.1002/art.1780400928
59. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473
60. Aringer M, Dörner T, Leuchten N, Johnson SR. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus - A standpoint. *Lupus.* 2016;25(8):805-811. doi:10.1177/0961203316644338
61. Inês L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res.* 2015;67(8):1180-1185. doi:10.1002/acr.22539
62. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus

- erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819
63. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum*. 1988;31(7):817-825. doi:10.1002/art.1780310701
 64. Symmons DPM, Coppock JS, Bacon PA, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Qjm*. 1988;69(2):927-937. doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068256
 65. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-640. doi:10.1002/art.1780350606
 66. Isenberg DA, Gordon C, Akil M, et al. From BILAG to BLIPS - Disease activity assessment in lupus past, present and future. *Lupus*. 2000;9(9):651-654. doi:10.1191/096120300672904669
 67. Liang MH, Fortin P, Schneider M, et al. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: Measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3418-3426. doi:10.1002/art.20628
 68. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5 SPEC. ISS.):685-708. doi:10.1016/j.berh.2005.03.010
 69. Danowski A, Magder L, Petri M. Flares in Lupus: Outcome Assessment Trial (FLOAT), a comparison between oral methylprednisolone and intramuscular triamcinolone. *J Rheumatol*. 2006;33(1):57-60.
 70. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 I). doi:10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00004
 71. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: Updated Version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questi. *Arthritis Care Res*. 2011;63(SUPPL. 11). doi:10.1002/acr.20572
 72. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44(7):902-906. doi:10.1093/rheumatology/keh624
 73. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: The challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1). doi:10.1186/s13075-015-0702-6
 74. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(6):405-409. doi:10.1191/096120301678646146
 75. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. Systemic lupus international collaborative clinics: Development of a damage index in systemic lupus erythematosus. In: *Journal of Rheumatology*. Vol 19. ; 1992:1820-1821.

76. Silpa-Archa S, Lee JJ, Stephen Foster C. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):135-141. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306629
77. Nguyen QD, Foster CS. Systemic lupus erythematosus and the eye. *Int Ophthalmol Clin*. 1998;38(1):33-60. doi:10.1097/00004397-199803810-00005
78. Palejwala N V., Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Autoimmune Dis*. 2012;1(1). doi:10.1155/2012/290898
79. Conigliaro P, Cesareo M, Chimenti MS, et al. Take a look at the eyes in Systemic Lupus Erythematosus: A novel point of view. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):247-254. doi:10.1016/j.autrev.2018.09.011
80. El-Shereef RR, Mohamed AS, Hamdy L. Ocular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33(6):1637-1642. doi:10.1007/s00296-011-2296-x
81. Preble JM, Silpa-Archa S, Foster CS. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(6):540-545. doi:10.1097/ICU.0000000000000209
82. Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, Husby G, Axéll T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med*. 1999;28(7):317-322. doi:10.1111/j.1600-0714.1999.tb02047.x
83. Ghauri AJ, Valenzuela AA, O'Donnell B, Selva D, Madge SN. Periorbital discoid lupus erythematosus. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2193-2194.e11. doi:10.1016/j.opthta.2012.05.041
84. Santosa A, Vasoo S. Orbital myositis as manifestation of systemic lupus erythematosus - A case report. *Postgrad Med J*. 2013;89(1047):59. doi:10.1136/postgradmedj-2012-130974
85. Ohsie LH, Murchison AP, Wojno TH. Lupus erythematosus profundus masquerading as idiopathic orbital inflammatory syndrome. *Orbit*. 2012;31(3):181-183. doi:10.3109/01676830.2011.648813
86. Serop S, Vianna RNG, Claeys M, De Laey JJ. Orbital myositis secondary to systemic lupus erythematosus. *Acta Ophthalmol*. 1994;72(4):520-523. doi:10.1111/j.1755-3768.1994.tb02807.x
87. Stavrou P, Murray PI, Batta K, Gordon C. Acute ocular ischaemia and orbital inflammation associated with systemic lupus erythematosus [4]. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):474-475. doi:10.1136/bjo.86.4.474
88. Gupta T, Beaconsfield M, Rose GE, Verity DH. Discoid lupus erythematosus of the periorbital: Clinical dilemmas, diagnostic delays. *Eye*. 2012;26(4):609-612. doi:10.1038/eye.2011.340
89. Kono S, Takashima H, Suzuki D, Terada T, Konishi T, Miyajima H. Orbital myositis associated with discoid lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(2):220-222. doi:10.1177/0961203313517156
90. Mseddi M, Marrekchi S, Meziou TJ, et al. Discoid lupus erythematosus with eyelid involvement. A series of nine patients. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30(3):247-249. doi:10.1016/s0181-5512(07)89585-4
91. Chomiciene A, Stankeviciute R, Malinauskiene L, Grigaitiene J, Blaziene A. Rare cause of periorbital and eyelids lesions: Discoid lupus erythematosus misdiagnosed as allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2017;119(6):568-569. doi:10.1016/j.anai.2017.09.062
92. Nakamura S, Yamada T, Umemoto N, et al. Cheek and periorbital peculiar discoid lupus

- erythematosus: Rare clinical presentation mimicking tinea faciei, cutaneous granulomatous disease or blepharitis. *Case Rep Dermatol.* 2015;7(1):56-60. doi:10.1159/000381208
93. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, et al. Sjögren's Syndrome Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Laboratory Profiles and Comparison with Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):882-891. doi:10.1002/art.20093
 94. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol.* 1999;43(5):379-396. doi:10.1016/S0039-6257(98)00051-4
 95. Varga JH, Wolf TC. Bilateral transient keratoendotheliitis associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Ophthalmol.* 1993;25(6):222-223.
 96. Héron E, Gutzwiller-Fontaine M, Bourcier T. Sclérites et épisclérites : prise en charge diagnostique et thérapeutique. TT - [Scleritis and episcleritis: diagnosis and treatment]. *Rev Med Interne.* 2014.
 97. Sitaula R, Narayan Shah D, Singh D. The spectrum of ocular involvement in systemic lupus erythematosus in a tertiary eye care center in Nepal. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19(6):422-425. doi:10.3109/09273948.2011.610023
 98. Gallagher K, Viswanathan A, Okhravi N. Association of systemic lupus erythematosus with uveitis. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(10):1190-1193. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.2249
 99. Zink JM, Singh-Parikshak R, Johnson CS, Zacks DN. Hypopyon uveitis associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(4):386-388. doi:10.1007/s00417-004-1022-8
 100. Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(6):512-518. doi:10.1097/ICU.0b013e3283126d34
 101. Jabs DA, Fine SL, Hochberg MC, Newman SA, Heiner GG, Stevens MB. Severe Retinal Vaso-Occlusive Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(4):558-563. doi:10.1001/archopht.1986.01050160114025
 102. Stafford-Brady FJ, Urowitz MB, Gladman DD, Easterbrook M. Lupus retinopathy. Patterns, associations, and prognosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(9):1105-1110. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=3422014&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/941C9475-AB9C-4EB6-959B-0E528937BDCE>.
 103. Vodopivec I, Lobo AM, Prasad S. Ocular inflammation in neuro-rheumatic disease. *Semin Neurol.* 2014;34(4):444-457. doi:10.1055/s-0034-1390393
 104. Dias-Santos A, Proença RP, Tavares Ferreira J, et al. The role of ophthalmic imaging in central nervous system degeneration in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):617-624. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.011
 105. Aronson AJ, Ordoñez NG, Diddie KR, Ernest JT. *Immune-Complex Deposition in the Eye in Systemic Lupus Erythematosus.* *Archives of Internal Medicine* 139, 1312-1313 (1979). doi:10.1001/archinte.1979.03630480084026
 106. Montehermoso A, Cervera R, Font J, et al. Association of antiphospholipid antibodies with retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28(5):326-332. doi:10.1016/S0049-0172(99)80017-1
 107. Au A, O'Day J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus

- erythematosus and the antiphospholipid syndrome: Associations, visual outcomes, complications and treatment. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(1):87-100. doi:10.1046/j.1442-9071.2004.00766.x
108. Talat L, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Ischemic retinal vasculitis and its management. *J Ophthalmol*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/197675
 109. Nguyen QD, Uy HS, Akpek EK, Harper SL, Zacks DN, Foster CS. Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(4):288-298. doi:10.1191/096120300680199024
 110. Baglio V, Gharbiya M, Balacco-Gabrieli C, et al. Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus with or without nephropathy. *J Nephrol*. 2011;24(4):522-529. doi:10.5301/JN.2011.6244
 111. Gharbiya M, Pecci G, Baglio V, Gargiulo A, Allievi F, Balacco-Gabrieli C. Indocyanine green angiographic findings for patients with systemic lupus erythematosus nephropathy. *Retina*. 2006;26(2):159-164. doi:10.1097/00006982-200602000-00006
 112. Frigui M, Frikha F, Sellemi D, Chouayakh F, Feki J, Bahloul Z. Optic neuropathy as a presenting feature of systemic lupus erythematosus: Two case reports and literature review. *Lupus*. 2011;20(11):1214-1218. doi:10.1177/0961203311403344
 113. Michael Siatkowski R, Scott IU, Verm AM, et al. Optic neuropathy and chiasmopathy in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *J Neuro-Ophthalmology*. 2001;21(3):193-198. doi:10.1097/00041327-200109000-00006
 114. Lin YC, Wang AG, Yen MY. Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: Clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(2):204-210. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01193.x
 115. Závada J, Nytrová P, Wandinger KP, et al. Seroprevalence and specificity of NMO-IgG (anti-aquaporin 4 antibodies) in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33(1):259-263. doi:10.1007/s00296-011-2176-4
 116. Massin M, Berche C, Ullern M, Huet JF. Acute anterior ischemic optic neuropathy disclosing disseminated lupus erythematosus. *Ophtalmol organe la Soc Fr d"ophtalmologie*. 1987;1(1):61-63.
 117. Cordeiro MF, Lloyd ME, Spalton DJ, V Hughes GR. Ischaemic optic neuropathy, transverse myelitis, and epilepsy in an antiphospholipid positive patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(9):1142-1143. doi:10.1136/jnnp.57.9.1142
 118. Keane JR. Eye Movement Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Neurol*. 1995;52(12):1145-1149. doi:10.1001/archneur.1995.00540360023011
 119. Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, Murray PI, Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2007;46(12):1757-1762. doi:10.1093/rheumatology/kem173
 120. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: Data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):855-862. doi:10.1002/art.27300
 121. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168-1172. doi:10.1136/ard.2006.068676
 122. Tang C, Godfrey T, Stawell R, Nikpour M. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. *Intern Med J*. 2012;42(9):968-978.

- doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02886.x
123. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M V., Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577-583. doi:10.1177/0961203306071872
 124. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-1394. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058
 125. Palma Sánchez D, Rubio Velazquez E, Soro Marín S, Reyes García R. Toxicidad retiniana por antipalúdicos: Frecuencia y factores de riesgo. *Reumatol Clin*. 2013;9(5):259-262. doi:10.1016/j.reuma.2012.10.011
 126. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453-1460. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3459
 127. De Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: Inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5):3415-3426. doi:10.1167/iovs.14-16345
 128. Lee DH, Melles RB, Joe SG, et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1252-1256. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.014
 129. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology*. 2015;122(1):110-116. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.018
 130. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(9):1105-1112. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.1099
 131. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, et al. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):317-326. doi:10.1007/s12016-015-8469-8
 132. Ochsendorf FR, Runne U. Chloroquine and hydroxychloroquine: Side-effect profile of important drugs. *Hautarzt*. 1991;42(3):140-146.
 133. Carli L, Tani C, Querci F, et al. Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity. In: *Clinical Rheumatology*. Vol 32. ; 2013:1071-1073. doi:10.1007/s10067-013-2214-6
 134. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: Novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2015;9(FEB):28. doi:10.3389/fncel.2015.00028
 135. Trysberg E, Tarkowski A. Cerebral inflammation and degeneration in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(5):527-533. doi:10.1097/01.bor.0000135451.85671.14
 136. Liang MH, Corzillius M, Bae SC, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608. doi:10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
 137. Hanly JG. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: Limitations and

- revisions to neuropsychiatric variables. *Lupus*. 2004;13(11):861-864. doi:10.1191/0961203304lu2024oa
138. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002;58(8):1214-1220. doi:10.1212/WNL.58.8.1214
 139. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-2082. doi:10.1136/ard.2010.130476
 140. Hanly JG, Urowitz MB, Jackson D, et al. SF-36 summary and subscale scores are reliable outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):961-967. doi:10.1136/ard.2010.138792
 141. Mak A, Cheung MWL, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC man. Global Trend of Survival and Damage of Systemic Lupus Erythematosus: Meta-Analysis and Meta-Regression of Observational Studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):830-839. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.11.002
 142. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):338-347. doi:10.1038/nrrheum.2014.15
 143. Sarbu N, Toledano P, Calvo A, et al. Advanced MRI techniques: Biomarkers in neuropsychiatric lupus. *Lupus*. 2017;26(5):510-516. doi:10.1177/0961203316674820
 144. Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: Systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):153-159. doi:10.1016/j.autrev.2014.11.001
 145. Toledano P, Sarbu N, Espinosa G, Bargalló N, Cervera R. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. *Autoimmun Rev*. 2013;12(12):1166-1170. doi:10.1016/j.autrev.2013.07.004
 146. Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*. 1999;8(1):11-19. doi:10.1191/096120399678847344
 147. Zhao L, Tan X, Wang J, et al. Brain white matter structural networks in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(1):142-155. doi:10.1007/s11682-017-9681-3
 148. Postal M, Lapa AT, Reis F, Rittner L, Appenzeller S. Magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Current state of the art and novel approaches. *Lupus*. 2017;26(5):517-521. doi:10.1177/0961203317691373
 149. Mikdashi JA. Altered functional neuronal activity in neuropsychiatric lupus: A systematic review of the fMRI investigations. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):455-462. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.08.002
 150. Ramage AE, Fox PT, Brey RL, et al. Neuroimaging evidence of white matter inflammation in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3048-3057. doi:10.1002/art.30458
 151. Xu J, Cheng Y, Chai P, et al. White-matter volume reduction and the protective effect of immunosuppressive therapy in systemic lupus erythematosus patients with normal

- appearance by conventional magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2010;37(5):974-986. doi:10.3899/jrheum.090967
152. Appenzeller S, Bonilha L, Rio PA, Min Li L, Costallat LTL, Cendes F. Longitudinal analysis of gray and white matter loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Neuroimage*. 2007;34(2):694-701. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.029
 153. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(2):273-298. doi:10.1016/j.rdc.2005.01.007
 154. Stock AD, Gelb S, Pasternak O, Ben-Zvi A, Putterman C. The blood brain barrier and neuropsychiatric lupus: new perspectives in light of advances in understanding the neuroimmune interface. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):612-619. doi:10.1016/j.autrev.2017.04.008
 155. Pullmann R, Škereňová M, Hybenová J, Lukáč J, Rovenský J, Pullmann R. Apolipoprotein E polymorphism in patients with neuropsychiatric SLE. *Clin Rheumatol*. 2004;23(2):97-101. doi:10.1007/s10067-003-0796-0
 156. Forero DA, López-León S, González-Giraldo Y, et al. APOE gene and neuropsychiatric disorders and endophenotypes: A comprehensive review. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(2):126-142. doi:10.1002/ajmg.b.32516
 157. De Vries B, Steup-Beekman GM, Haan J, et al. TREX1 gene variant in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1886-1887. doi:10.1136/ard.2009.114157
 158. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016;15(2):124-138. doi:10.1016/j.autrev.2015.10.003
 159. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clinical and Experimental Medicine*. 2017:257-267.
 160. Rodrigues CEM, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(4):350-359. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02263.x
 161. Appenzeller S, Carnevalle AD, Li LM, Costallat LTL, Cendes F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1585-1589. doi:10.1136/ard.2005.049486
 162. Bravo-Zehnder M, Toledo EM, Segovia-Miranda F, et al. Anti-ribosomal p protein autoantibodies from patients with neuropsychiatric lupus impair memory in mice. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):204-214. doi:10.1002/art.38900
 163. Hirohata S, Arinuma Y, Takayama M, Yoshio T. Association of cerebrospinal fluid anti-ribosomal P protein antibodies with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R44. doi:10.1186/ar2184
 164. Briani C, Lucchetta M, Ghirardello A, et al. Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: An inception cohort study. *J Autoimmun*. 2009;32(2):79-84. doi:10.1016/j.jaut.2008.12.002
 165. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol*. 2012;259(4):622-629. doi:10.1007/s00415-011-6232-5
 166. Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2505-2514. doi:10.1002/art.22031

167. Tay SH, Fairhurst AM, Mak A. Clinical utility of circulating anti-N-methyl-D-aspartate receptor subunits NR2A/B antibody for the diagnosis of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: An updated meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(2):114-122. doi:10.1016/j.autrev.2016.12.002
168. Williams RC, Sugiura K, Tan EM. Antibodies to Microtubule-Associated Protein 2 in Patients With Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1239-1247. doi:10.1002/art.20156
169. Trysberg E, Carlsten H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus.* 2000;9(7):498-503. doi:10.1177/096120330000900704
170. Dellalibera-Joviliano R, Dos Reis ML, Queiroz Cunha F De, Donadi EA. Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol.* 2003;30(3):485-492. doi:0315162X-30-485 [pii]
171. Trysberg E, Nylén K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and Astrocytic Damage in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Central Nervous System Involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2881-2887. doi:10.1002/art.11279
172. Lu T, Pan Y, Kao SY, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature.* 2004;429(6994):883-891. doi:10.1038/nature02661
173. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2006;443(7113):787-795. doi:10.1038/nature05292
174. Kaur C, Sivakumar V, Zou Z, Ling EA. Microglia-derived proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β induce Purkinje neuronal apoptosis via their receptors in hypoxic neonatal rat brain. *Brain Struct Funct.* 2014;219(1):151-170. doi:10.1007/s00429-012-0491-5
175. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Neurodegeneration: What is it and where are we? *J Clin Invest.* 2003;111(1):3-10. doi:10.1172/JCI200317522
176. Zhu CM, Ma Y, Xie L, et al. Spatial working memory impairment in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A blood-oxygen-level dependent functional magnetic resonance imaging study. *J Rheumatol.* 2017;44(2):201-208. doi:10.3899/jrheum.160290
177. Wu BB, Ma Y, Xie L, et al. Impaired decision-making and functional neuronal network activity in systemic lupus erythematosus. *J Magn Reson Imaging.* 2018;48(6):1508-1517. doi:10.1002/jmri.26006
178. Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Sci.* 2001;184(1):33-39. doi:10.1016/S0022-510X(00)00492-5
179. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, et al. Cognitive function in a systemic lupus erythematosus inception cohort. *J Rheumatol.* 2008;35(9):1776-1781.
180. Tay SH, Mak A. Anti-NR2A/B antibodies and other major molecular mechanisms in the pathogenesis of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):10281-10300. doi:10.3390/ijms160510281
181. Goldacre MJ, Wotton CJ. Associations between specific autoimmune diseases and subsequent dementia: Retrospective record-linkage cohort study, UK. *J Epidemiol Community Health.* 2017;71(6):576-583. doi:10.1136/jech-2016-207809
182. Kunavisarut P, Pathanapitoon K, Rothova A. Purtscher-like Retinopathy Associated with

- Systemic Lupus Erythematosus. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(1):60-68. doi:10.3109/09273948.2014.932816
183. Wu C, Dai R, Dong F, Wang Q. Purtscher-like retinopathy in systemic lupus erythematosus. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(6):1335-1341.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.09.001
 184. Gharbiya M, Pecci G, Baglio V, Gargiulo A, Allievi F, Balacco-Gabrieli C. Indocyanine green angiographic findings for patients with systemic lupus erythematosus nephropathy. *Retina.* 2006;26(2):159-164. doi:10.1097/00006982-200602000-00006
 185. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical Coherence Tomography HHS Public Access. *Sci Novemb.* 1991;22(2545035):1178-1181. doi:10.1002/jcp.24872.The
 186. O'SULLIVAN M. *Low Power Optical Thickness Measurements Using Low Coherence.* NUI, 2000 Department of Physics U; 2000.
 187. Hariharan P. *Basics of Interferometry.* Elsevier Science; 2012. doi:10.1016/0143-8166(93)90050-u
 188. Seixas M. Princípios gerais do OCT. In: Carneiro Â, ed. *Oct. 1ª.* Lisboa: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia; 2016:21-25.
 189. Ctori I, Huntjens B. Repeatability of foveal measurements using spectralis optical coherence tomography segmentation software. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129005. doi:10.1371/journal.pone.0129005
 190. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):496-500. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032
 191. Chalam K V., Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(1):84-92. doi:10.4103/2008-322X.180709
 192. Silva R, Farinha C. OCT angiografia. In: Carneiro Â, ed. *Oct. 1ª.* Lisboa: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia; 2016:33-38.
 193. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(7):906-912. doi:10.1177/1352458508090221
 194. Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(9):1827-1835. doi:10.1007/s00417-017-3715-9
 195. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.* 2004;44(24):2793-2797. doi:10.1016/j.visres.2004.06.009
 196. Tavares Ferreira J, Alves M, Dias-Santos A, et al. Retinal neurodegeneration in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(14):6455-6460. doi:10.1167/iovs.16-20215
 197. Liu GY, Utset TO, Bernard JT. Retinal nerve fiber layer and macular thinning in systemic lupus erythematosus: An optical coherence tomography study comparing SLE and neuropsychiatric SLE. *Lupus.* 2015;24(11):1169-1176. doi:10.1177/0961203315582285
 198. Ferreira CS, Beato J, Falcão MS, Brandão E, Falcão-Reis F, Carneiro ÂM. Choroidal thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina.* 2017;37(3):529-535. doi:10.1097/IAE.0000000000001193
 199. Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical

- anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(4):478-481. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2012.04.14
200. Photocoagulation For Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806. doi:10.1001/archophth.1985.01050120030015
 201. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev*. 2012;11(8):593-595. doi:10.1016/j.autrev.2011.10.020
 202. Dammacco R, Procaccio P, Racanelli V, Vacca A, Dammacco F. Ocular Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: The Experience of Two Tertiary Referral Centers. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(8):1154-1165. doi:10.1080/09273948.2018.1501495
 203. Paran D, Litinsky I, Shapira-Lichter I, et al. Impaired memory and learning abilities in patients with systemic lupus erythematosus as measured by the Rey Auditory Verbal Learning Test. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):812-816. doi:10.1136/ard.2008.091538
 204. Shapira-Lichter I, Vakil E, Litinsky I, et al. Learning and memory-related brain activity dynamics are altered in systemic lupus erythematosus: A functional magnetic resonance imaging study. *Lupus*. 2013;22(6):562-573. doi:10.1177/0961203313480399
 205. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: A follow-up study. *J Neurol*. 2000;247(4):273-279. doi:10.1007/s004150050583
 206. Klejnberg T, de Moraes HV. Ophthalmological alterations in outpatients with systemic lupus erythematosus. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(2):233-237. doi:10.1590/s0004-27492006000200018
 207. Yap EY, Au Eong KG, Fong KY, et al. Ophthalmic Manifestations in Asian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Singapore Med J*. 1998;39(12):557-559.
 208. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415-422. doi:10.1016/j.opthta.2010.11.017
 209. Frederick W, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):775-784. doi:10.1002/acr.20133
 210. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453-1460. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3459
 211. Kellner S, Weinitz S, Farmand G, Kellner U. Cystoid macular oedema and epiretinal membrane formation during progression of chloroquine retinopathy after drug cessation. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):200-206. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303897
 212. Lee WJ, Ko MK, Lee BR. Hydroxychloroquine retinopathy combined with retinal pigment epithelium detachment. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31(2):144-147. doi:10.3109/15569527.2011.627076
 213. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician*. 2016;93(8):668-674. doi:10.5937/halo1803189j
 214. Tang Y, Wang X, Wang J, et al. Risk factors of age-related cataract in a Chinese adult population: the Taizhou Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(4):371-379. doi:10.1111/ceo.13040

215. Santer DM, Yoshio T, Minota S, Möller T, Elkon KB. Potent Induction of IFN- α and Chemokines by Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Neuropsychiatric Lupus. *J Immunol.* 2009;182(2):1192-1201. doi:10.4049/jimmunol.182.2.1192
216. Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(10):579-596. doi:10.1038/nrneurol.2014.148
217. Kapadia M, Sakic B. Autoimmune and inflammatory mechanisms of CNS damage. *Prog Neurobiol.* 2011;95(3):301-333. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.08.008
218. Kayser MS, Dalmau J. The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(1):90-97. doi:10.1176/appi.neuropsych.23.1.90
219. Hughes M, Sundgren PC, Fan X, et al. Diffusion tensor imaging in patients with acute onset of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A prospective study of apparent diffusion coefficient, fractional anisotropy values, and eigenvalues in different regions of the brain. *Acta radiol.* 2007;48(2):213-222. doi:10.1080/02841850601105825
220. Kao CH, Lan JL, ChangLai SP, Liao KK, Yen RF, Chieng PU. The role of FDG-PET, HMPAO-SPET and MRI in the detection of brain involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(2):129-134. doi:10.1007/s002590050368
221. Appenzeller S, Faria AV, Li ML, Costallat LTL, Cendes F. Quantitative magnetic resonance imaging analyses and clinical significance of hyperintense white matter lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Ann Neurol.* 2008;64(6):635-643. doi:10.1002/ana.21483
222. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Stratus OCT. *Ophthalmology.* 2007;114(6):1046-1052. doi:10.1016/j.ophtha.2006.08.046
223. Shulman S, Shorer R, Wollman J, Dotan G, Paran D. Retinal nerve fiber layer thickness and neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(13):1420-1425. doi:10.1177/0961203317703496
224. Ames A. Energy requirements of CNS cells as related to their function and to their vulnerability to ischemia: A commentary based on studies on retina. *Can J Physiol Pharmacol.* 1992;70(SUPPL.). doi:10.1139/y92-257
225. Nag T, Wadhwa S. Vascular Changes of the Retina and Choroid in Systemic Lupus Erythematosus: Pathology and Pathogenesis. *Curr Neurovasc Res.* 2006;3(2):159-168. doi:10.2174/156720206776875821
226. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, et al. Choroidal Thickness in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Analyzed by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(3):254-260. doi:10.3109/09273948.2015.1006790
227. Cao X, Bishop RJ, Forooghian F, Cho Y, Fariss RN, Chan C-C. Autoimmune Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus: Histopathologic Features. *Open Ophthalmol J.* 2009;3(1):20-25. doi:10.2174/1874364100903010020
228. Wuthisiri W, Lai YH, Capasso J, et al. Autoimmune retinopathy associated with systemic lupus erythematosus: A diagnostic dilemma. *Taiwan J Ophthalmol.* 2017;7(3):172-176. doi:10.4103/tjo.tjo_40_17
229. Nakamura A, Yokoyama T, Koderia S, et al. Ocular fundus lesions in systemic lupus erythematosus model mice. *Jpn J Ophthalmol.* 1998;42(5):345-351. doi:10.1016/S0021-

230. Karaca C, Karaca Z. Beyond hyperglycemia, evidence for retinal neurodegeneration in metabolic syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(3):1360-1367. doi:10.1167/iops.17-23376
231. Demir S, Artim-Esen B, Şahinkaya Y, et al. Metabolic syndrome is not only a risk factor for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus but is also associated with cumulative organ damage: A cross-sectional analysis of 311 patients. *Lupus*. 2016;25(2):177-184. doi:10.1177/0961203315603140
232. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of the metabolic syndrome on organ damage and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(3):0389-0395. doi:10.1136/lupus-2017-000215.183
233. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Vazquez-Chona F, Vaughan DK, Organisciak DT. Extreme retinal remodeling triggered by light damage: Implications for age related macular degeneration. *Mol Vis*. 2008;14:782-806.
234. Jones BW, Watt CB, Frederick JM, et al. Retinal remodeling triggered by photoreceptor degenerations. *J Comp Neurol*. 2003;464(1):1-16. doi:10.1002/cne.10703
235. Jones BW, Pfeiffer RL, Ferrell WD, Watt CB, Marmor M, Marc RE. Retinal remodeling in human retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res*. 2016;150:149-165. doi:10.1016/j.exer.2016.03.018
236. Lewis GP, Linberg KA, Fisher SK. Neurite outgrowth from bipolar and horizontal cells after experimental retinal detachment. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2):424-434.
237. Sullivan R, Penfold P, Pow D V. Neuronal migration and glial remodeling in degenerating retinas of aged rats and in nonneovascular AMD. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(2):856-865. doi:10.1167/iops.02-0416
238. Conigliaro P, Triggianese P, Draghessi G, et al. Evidence for the Detection of Subclinical Retinal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren Syndrome: A Potential Association with Therapies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(1):45-56. doi:10.1159/000488950
239. Conigliaro P, Cesareo M, Chimenti MS, et al. Evaluation of retinal microvascular density in patients affected by systemic lupus erythematosus: An optical coherence tomography angiography study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):287-288. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214235
240. Wen J, Doerner J, Weidenheim K, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis promotes blood brain barrier disruption and increases neuronal cell death in MRL/lpr mice. *J Autoimmun*. 2015;60:40-50. doi:10.1016/j.jaut.2015.03.005
241. Lu X ye, Chen X xiang, Huang L dong, Zhu C qing, Gu Y ying, Ye S. Anti- α -internexin autoantibody from neuropsychiatric lupus induce cognitive damage via inhibiting axonal elongation and promote neuron apoptosis. *PLoS One*. 2010;5(6). doi:10.1371/journal.pone.0011124
242. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, Eastwood B. Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1825-1831.
243. Kozora E, Filley CM, Erkan D, et al. Longitudinal evaluation of diffusion tensor imaging and cognition in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(11):1810-1818. doi:10.1177/0961203318793215
244. Shi Z, Zheng H, Hu J, et al. Retinal nerve fiber layer thinning is associated with brain

- atrophy: A longitudinal study in nondemented older adults. *Front Aging Neurosci.* 2019;11(APR). doi:10.3389/fnagi.2019.00069
245. Martín-Iglesias D, Artaraz J, Fonollosa A, Ugarte A, Arteagabeitia A, Ruiz-Irastorza G. Evolution of retinal changes measured by optical coherence tomography in the assessment of hydroxychloroquine ocular safety in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(4):555-559. doi:10.1177/0961203319829826
 246. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, et al. Three-dimensional 1060-nm OCT: Choroidal thickness maps in normal subjects and improved posterior segment visualization in cataract patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(10):5260-5266. doi:10.1167/iov.10-5196
 247. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):2173-2176. doi:10.1167/iov.09-4383
 248. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res.* 1973;15(1):15-29. doi:10.1016/0014-4835(73)90185-1
 249. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2015;26(2):152-157. doi:10.5301/ejo.5000675
 250. Tavares Ferreira J, Vicente A, Proença R, et al. Choroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Retina.* 2018;38(4):795-804. doi:10.1097/IAE.0000000000001582
 251. Ahmad M, Kaszubski PA, Cobbs L, Reynolds H, Smith RT. Choroidal thickness in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2017;12(6). doi:10.1371/journal.pone.0175691
 252. Bugała K, Mazurek A, Gryga K, et al. Influence of autoimmunity and inflammation on endothelial function and thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* 2018;37(8):2087-2093. doi:10.1007/s10067-018-4104-4
 253. Taraborelli M, Sciatti E, Bonadei I, et al. Endothelial Dysfunction in Early Systemic Lupus Erythematosus Patients and Controls Without Previous Cardiovascular Events. *Arthritis Care Res.* 2018;70(9):1277-1283. doi:10.1002/acr.23495
 254. Alam MM, Das P, Ghosh P, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2015;59(2):155-161.
 255. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):441-448. doi:10.1097/BOR.0000000000000528
 256. Ağin A, Kadayıfçılar S, Sönmez HE, et al. Evaluation of Choroidal Thickness, Choroidal Vascularity Index and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus.* 2019;28(1):44-50. doi:10.1177/0961203318814196
 257. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):811-815. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.008
 258. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, et al. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):7019-7026. doi:10.1167/iov.11-8046
 259. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8438-

8441. doi:10.1167/iovs.11-8108
260. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: A three-dimensional analysis. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2572-2578. doi:10.1016/j.ophtha.2012.06.065
 261. Alm A. The effect of sympathetic stimulation on blood flow through the uvea, retina and optic nerve in monkeys (*Macaca irus*). *Exp Eye Res*. 1977;25(1):19-24. doi:10.1016/0014-4835(77)90241-X
 262. Alm A, Bill A. The Effect of Stimulation of the Cervical Sympathetic Chain on Retinal Oxygen Tension and on Uveal, Retinal and Cerebral Blood Flow in Cats. *Acta Physiol Scand*. 1973;88(1):84-94. doi:10.1111/j.1748-1716.1973.tb05436.x
 263. Öner RI, Karadağ AS. Evaluation of choroidal perfusion changes in obese patients: Ocular effects of insulin resistance. *Arq Bras Oftalmol*. 2018;81(6):461-465. doi:10.5935/0004-2749.20180088
 264. Yilmaz I, Ozkaya A, Kocamaz M, et al. Correlation of choroidal thickness and Body Mass Index. *Retina*. 2015;35(10):2085-2090. doi:10.1097/IAE.0000000000000582
 265. Ahn SJ, Ryu SJ, Joung JY, Lee BR. Choroidal Thinning Associated With Hydroxychloroquine Retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2017;183:56-64. doi:10.1016/j.ajo.2017.08.022
 266. Braga J, Rothwell R, Oliveira M, et al. Choroid thickness profile in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2019;28(4):475-482. doi:10.1177/0961203319828525
 267. Lee I, Marshall B, Ranganathan P, et al. Choroidal thickness in lupus nephritis. *Lupus*. 2020;29(2):205-209. doi:10.1177/0961203319898765
 268. Ryan S. *Retina*. 5th ed. London: Saunders/Elsevier; 2013.
 269. Nag TC, Wadhwa S. Histopathological changes in the eyes in systemic lupus erythematosus: An electron microscope and immunohistochemical study. *Histol Histopathol*. 2005;20(2):373-382. doi:10.14670/HH-20.373
 270. Seshan S V., Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis advances and implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(2):233-248. doi:10.1043/1543-2165-133.2.233
 271. Ng JS. Adler's Physiology of the Eye (11th ed.). *Optom Vis Sci*. 2012;89(4):E513. doi:10.1097/OPX.0b013e318253c8a6
 272. Yu DY, Alder VA, Cringle SJ, Brown MJ. Choroidal blood flow measured in the dog eye in vivo and in vitro by local hydrogen clearance polarography: Validation of a technique and response to raised intraocular pressure. *Exp Eye Res*. 1988;46(3):289-303. doi:10.1016/S0014-4835(88)80021-6
 273. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev*. 1975;55(3):383-417. doi:10.1152/physrev.1975.55.3.383
 274. Polska E, Simader C, Weigert G, et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3768-3774. doi:10.1167/iovs.07-0307
 275. Riva CE, Titze P, Hero M, Petrig BL. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(9):1752-1760.
 276. Riva CE, Titze P, Hero M, Movaffaghy A, Petrig BL. Choroidal blood flow during isometric exercises. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(11):2338-2343.

277. Simader C, Lung S, Weigert G, et al. Role of NO in the control of choroidal blood flow during a decrease in ocular perfusion pressure. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(1):372-377. doi:10.1167/iovs.07-1614
278. Schmetterer L, Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(6):823-847. doi:10.1016/S1350-9462(01)00014-3
279. Kiel JW. Endothelin modulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Exp Eye Res*. 2000;71(6):543-550. doi:10.1006/exer.2000.0911
280. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Chatterjee T, Varma DR, Aranda J V. Ibuprofen enhances retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn piglets. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(6):1799-1807.
281. Steinle JJ, Krizsan-Agbas D, Smith PG. Regional regulation of choroidal blood flow by autonomic innervation in the rat. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(1 48-1). doi:10.1152/ajpregu.2000.279.1.r202
282. Shalimar, Handa R, Deepak KK, Bhatia M, Aggarwal P, Pandey RM. Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2006;26(9):837-840. doi:10.1007/s00296-005-0093-0
283. Taraborelli M, Sciatti E, Bonadei I, et al. Endothelial Dysfunction in Early Systemic Lupus Erythematosus Patients and Controls Without Previous Cardiovascular Events. *Arthritis Care Res*. 2018;70(9):1277-1283. doi:10.1002/acr.23495
284. Shao L, Xu L, Chen CX, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):230-233. doi:10.1167/iovs.12-10351

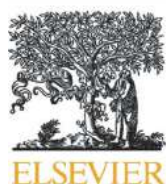
ANEXO I – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* – SLEDAI

| Fator de ponderação | Pontuação SLEDAI | Descrição | Definição |
|---------------------|------------------|--------------------------------|---|
| 8 | | Convulsão | Instalação recente, excluindo causa metabólica, infecciosa ou causada por drogas. |
| 8 | | Psicose | Alteração da função mental normal devido a alterações graves da percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerências, associações livres, empobrecimento do conteúdo do pensamento, pensamento marcadamente ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir urémia e causas farmacológicas/drogas. |
| 8 | | Síndrome cerebral orgânico | Função mental alterada com alteração da orientação, memória ou outra função intelectual com rápida instalação e flutuação dos achados clínicos. Inclui obnubilação da consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de manter a atenção ao ambiente envolvente, mais pelo menos duas das seguintes: distúrbios da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, aumento ou decréscimo da atividade psicomotora. Excluir causa metabólica, infecciosa ou causada por drogas. |
| 8 | | Distúrbios visuais | Alterações da retina associadas ao lupus eritematoso sistêmico, incluindo manchas algodinosas, hemorragias retinianas, exsudado seroso ou hemorragia coroideia ou nevrite ótica. Excluir hipertensão arterial, causa infecciosa ou farmacológica. |
| 8 | | Distúrbios nos pares cranianos | Instalação recente de neuropatia sensitiva ou motora atingindo os pares cranianos. |
| 8 | | Cefaleia lúpica | Cefaleia severa, persistente; pode ser do tipo migranoso mas deve ser resistente à terapêutica narcótica. |
| 8 | | Acidente vascular cerebral | Acidente vascular cerebral de novo. Excluir arteriosclerose. |
| 8 | | Vasculite | Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, enfarte periungueal, hemorragias subungueais ou biópsia ou angiograma compatíveis com vasculite. |
| 4 | | Artrite | Mais de duas articulações com dor e sinais inflamatórios. |
| 4 | | Miosite | Dor/fraqueza muscular proximal, associado a elevação da creatina fosfocinase/aldolase ou |

| | | | |
|---|--|---|--|
| | | | eletromiografia ou biópsia compatíveis com miosite. |
| 4 | | Cilindros urinários | Cilindros de eritrócitos ou hemogranulares. |
| 4 | | Hematúria | > 5 células por campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa. |
| 4 | | Proteinúria | > 0,5g/24h de instalação recente ou aumento > 0,5g/24h. |
| 4 | | Piúria | > 5 leucócitos por campo. Excluir infecção. |
| 2 | | Novo <i>rash</i> | Instalação recente ou recorrência de <i>rash</i> do tipo inflamatório. |
| 2 | | Alopécia | Instalação recente ou recorrência de perda anormal difusa ou localizada de cabelo. |
| 2 | | Úlceras mucosas | Instalação recente ou recorrência de úlceras nasais ou orais. |
| 2 | | Pleurisia | Dor torácica pleurítica com atrito pleural, derrame ou espessamento pleural. |
| 2 | | Pericardite | Dor pericárdica mais pelo menos um dos seguintes: atrito, derrame, ou confirmação eletrocardiográfica ou por ecocardiograma. |
| 2 | | Hipocomplementémia | C3, C4 ou CH50 abaixo dos valores de referência do laboratório. |
| 2 | | Aumento da ligação de ácido desoxirribonucleico | >25 % pelo ensaio de Farr ou acima dos valores de referência do laboratório. |
| 1 | | Trombocitopénia | <100.000 plaquetas/mm ³ |
| 1 | | Leucopénia | <3.000 leucócitos/mm ³ . Excluir causas farmacológicas. |
| 1 | | Febre | >38º C. Excluir causa infecciosa. |
| | | PONTUAÇÃO SLEDAI TOTAL (1-105) | |

Entrar com o peso específico na coluna da Pontuação SLEDAI se a alteração estiver **presente na visita ou nos últimos 10 dias antes**.

ANEXO II – ARTIGOS



Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

The role of ophthalmic imaging in central nervous system degeneration in systemic lupus erythematosus



Arnaldo Dias-Santos^{a,b,c,*}, Rita Pinto Proença^a, Joana Tavares Ferreira^{a,b,c}, Sofia Pinheiro^d, João Paulo Cunha^{a,c}, Rui Proença^{e,f}, Maria Francisca Moraes-Fontes^{c,g,h}

^a Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

^b Department of Ophthalmology, Hospital CUF Descobertas, Lisbon, Portugal

^c NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal

^d Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/Serviço Medicina 3, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

^e Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^f Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

^g Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/Serviço de Medicina 7.2, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

^h Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 January 2018

Accepted 14 January 2018

Available online 7 April 2018

Keywords:

SLE

Neuropsychiatric lupus

Neurodegeneration

Visual pathway

Optical coherence tomography

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune connective tissue disorder that can involve any organ system. Central nervous system involvement can be a severe life threatening complication, ultimately resulting in severe neurodegenerative changes. Magnetic resonance imaging suggests that neurodegeneration, which may have deleterious effects on brain function, may occur early in SLE and experimental models suggest that neuroprotection may be feasible and beneficial.

The retina is an extension of the brain. Recent ophthalmic imaging technologies are capable of identifying early changes in retinal and choroidal morphology and circulation that may reflect CNS degeneration. However, their utility in monitoring CNS involvement in SLE has been poorly studied as these have only been performed in small cohorts, in a cross-sectional design, non-quantitatively and without correlation to disease activity.

The authors aim to review the current understanding of neurodegeneration associated with SLE, with particular focus on the visual pathway. We describe the neuropathology of the visual system in SLE and the evidence for retinal and choroidal neurodegenerative and microvascular changes using optical coherence tomography technology. We aim to describe the potential role of optical imaging modalities in NPSLE diagnosis and their likely impact on the study of neuronal function.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

| | | |
|------|--|-----|
| 1. | Introduction | 618 |
| 1.1. | Systemic lupus erythematosus | 618 |
| 1.2. | Neuropsychiatric SLE (NPSLE) – clinical features | 618 |
| 1.3. | Neuropsychiatric SLE (NPSLE) – pathophysiology | 618 |
| 1.4. | Central nervous system degeneration in SLE | 619 |
| 2. | The eye in SLE | 619 |
| 2.1. | The optic nerve | 619 |
| 2.2. | The choroid | 619 |
| 2.3. | The retina | 619 |
| 2.4. | The retrochiasmatal visual pathway | 620 |
| 3. | Imaging the retina, optic nerve and choroid in SLE | 620 |
| 3.1. | Fundus fluorescein angiography and indocyanine angiography | 620 |
| 3.2. | Spectral domain optical coherence tomography | 620 |

* Corresponding author at: Hospital de Santo António dos Capuchos, Alameda de Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisboa, Portugal.

E-mail address: arnaldomiguelsantos@gmail.com. (A. Dias-Santos).

| | |
|------------------------------|-----|
| 4. Conclusion | 621 |
| Take-home messages | 622 |
| Funding | 622 |
| References | 622 |

1. Introduction

1.1. Systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic, autoimmune disorder that can involve multiple organ systems. It has a global prevalence of 20–150 cases per 100,000 people [1,2], preferentially affecting women of childbearing age (female-to-male ratio is close to 9:1). Over the last four decades, there has been an increase in incidence as well as survival, reflecting the better diagnostic acuity, a better understanding of the pathogenesis of the disease and advances in the therapeutic approach [3]. The main cause of death is also changing. While in the past decade most patients died from infection and complications of active SLE, nowadays thrombotic events are becoming the most important cause of mortality [4–6].

1.2. Neuropsychiatric SLE (NPSLE) – clinical features

Central nervous system (CNS) involvement has been reported to occur in 12% to 95% of SLE patients [7]. This wide range in prevalence results from the multitude of manifestations recognized as neuropsychiatric (NP) systemic lupus erythematosus. In 1999, the American College of Rheumatology has defined 19 NPSLE syndromes [8], including 12 CNS and 7 peripheral nervous system manifestations (Table 1). Acquisition of valuable treatment strategies poses the need for early recognition of nervous system involvement in SLE and responses to the medication. However, there is also the issue of attribution of NP events to SLE as these conditions may arise from multiple causes, making it difficult to distinguish between NPSLE and other neurologic conditions [9]. More recently, in addition, SLE has been associated to an increased risk of dementia [10].

NPSLE remains a diagnostic challenge as there are no widely accepted biomarkers for patients who have subclinical involvement. Moreover, for patients with neuropsychiatric events, their lack of specificity for SLE makes attribution difficult despite advances in neuroimaging and other diagnostic strategies. It has been demonstrated that SLE patients have higher rates of post-steroid NP symptoms which might have erroneously been diagnosed as NPSLE, accounting for the wide range in prevalence [11]. Magnetic resonance imaging (MRI) is the imaging method of choice, where atrophy involving mainly the frontal and

temporal grey matter and white matter is the hallmark of NPSLE [12]. Additionally, different NP syndromes and immunological patterns have been associated to specific imagiologic findings [13,14]. However, up to 50% of NPSLE patients have a normal exam [15]. On the other hand, non-NPSLE patients also have high rates of abnormal brain scans, indicating that MRI is not sufficient to diagnose CNS involvement [16]. Studies with functional MRI revealed an altered pattern of cortical activation in sensorimotor areas, as well as in some regions of the frontal and parietal lobes and in the visual pathway [17]. A study with ¹⁸fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG) PET imaging to measure blood flow and glucose uptake in the brains of newly diagnosed SLE patients without neurologic symptoms revealed increased ¹⁸FDG uptake (hypermetabolism) in the white matter, which correlated with higher scores of disease activity index [18]. Taken together, these findings suggest that overall lupus inflammatory activity is associated with inflammation in the white matter of patients with SLE, irrespective of NP manifestations.

1.3. Neuropsychiatric SLE (NPSLE) – pathophysiology

NPSLE is a complex and incompletely understood medical condition. Its pathophysiology is multifactorial and involves auto-antibody mediated neuronal cell damage, immune complex depositions, inflammatory and/or thrombotic microangiopathy, damage to the blood-brain barrier and intrathecal production of proinflammatory cytokines [19,20]. An inflammatory state may begin early in the course of the disease, accompany disease relapses and eventually result in neuronal death [18].

More specifically, increased susceptibility to NPSLE has been described in patients with apolipoprotein E polymorphism [21] which is itself associated to an increased risk of Alzheimer's disease [22]. More recently, an increased risk of NPSLE has been described to occur in patients with TREX 1 gene variants, involved in the regulation of apoptosis and oxidative stress [23]. Anti-phospholipid antibodies are the autoantibodies with the highest potential to cause brain damage in LES patients. A significantly greater proportion of NPSLE patients have positive titers as compared to non-NPSLE [24]. The exact pathogenic mechanism of these antibodies is unknown but increasing evidence supports the idea that, besides having a direct prothrombotic effect, anti-phospholipid antibodies increase the expression of cell-adhesion molecules and proinflammatory cytokines in the endothelium, thereby increasing local inflammatory response [25,26]. Some studies also suggest that anti-phospholipid antibodies directly bind to the neural tissue, deregulating their functions and having an immediate pathogenic effect [27]. Anti-neuronal antibodies with direct cytotoxic effects also have an important role in the physiopathology of NPSLE [24]. Anti-ribosomal P were related to hippocampal atrophy and memory impairment in these patients [28] [29]. Elevated anti-ribosomal P, both in serum and cerebrospinal fluid, was also reported to have a strong association with lupus related psychosis [30,31]. Antibodies against NMDA receptor, which is responsible for activity-dependent synaptic plasticity and long-term potentiation that underlie memory and learning [32,33], are significantly augmented in the serum of NPSLE patients [34]. The presence of anti-microtubule-associated protein 2 antibodies also correlated with neuropsychiatric manifestations in SLE, namely psychosis, seizures, neuropathy, and cerebritis [35]. Increased cerebrospinal fluid levels of several cytokines, namely interleukin-6, interleukin-8 [36], interleukin-1 β , interleukin-10 and tumor necrosis factor α (TNF α) were demonstrated in several studies [37]. These proinflammatory cytokines promote the synthesis of proteolytic enzymes, metalloproteinases,

Table 1

Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus as defined using the American College of Rheumatology nomenclature [8].

| Central nervous system | Peripheral nervous system |
|-------------------------|---------------------------|
| Aseptic meningitis | Guillain Barré syndrome |
| Cerebrovascular disease | Autonomic neuropathy |
| Demyelinating syndrome | Mononeuropathy |
| Headache | Myasthenia gravis |
| Movement disorder | Cranial neuropathy |
| Myelopathy | Plexopathy |
| Seizure disorder | Polyneuropathy |
| Acute confusional state | |
| Anxiety disorder | |
| Cognitive dysfunction | |
| Mood disorder | |
| Psychosis | |

which in turn induce damage to the brain parenchyma. Intrathecal levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in SLE with CNS involvement and its levels correlate with those of interleukin 6 and 8 [25]. Corroborating this data, a significant increase in soluble biomarkers of neuronal and astrocytic cell death, such as neurofilament, Tau and astroglial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of NPSLE patients has been demonstrated [38]. Recent research revealed the importance of type I interferon signalling as cytokine abrogation was sufficient to prevent synapse loss and some behavioural phenotypes in lupus-prone mice [39]. In addition, mitochondrial dysfunction and disruption of neuron-glia metabolic coupling occurring as a result of the increased oxidative stress are observed in the brain of patients with systemic inflammation. This leads to decreased expression of genes associated with synaptic plasticity and increased expression of stress-response genes [40,41]. Additionally, reactive oxygen species, together with activated immune cells and proinflammatory cytokines, like TNF- α and interleukin-1 β , can directly induce neuronal apoptosis [7,42]. Taken together these findings indicate that systemic inflammation leads to an energy crisis of the brain that reduces its synaptic activity, thus resembling the hallmarks of the aged brain [7].

1.4. Central nervous system degeneration in SLE

The definition of neurodegeneration is neither simple nor consensual, although universally accepted. In the strict sense of the word, neurodegeneration corresponds to any pathological condition in which there is primary loss of structure and/or function of neurons. In practice, neurodegenerative diseases represent a large group of neurological disorders with heterogeneous clinical and pathological expressions affecting specific subsets of neurons in specific functional anatomic systems. Furthermore, they are characterized by having a chronic relentless course and an essentially unknown cause. Even when its cause is known, for example in the case of Huntington's disease (defective huntingtin caused by a mutation in HTT gene), the mechanism by which it initiates the disease remains speculative [43]. Currently the number of neurodegenerative syndromes reaches a few hundred, the vast majority of which exhibits diffuse or focal loss of neurons with reactive gliosis [43]. At least four main types of distinct neuronal death have been defined: apoptotic, necrotic, autophagic, and cytoplasmic [44]. A common misconception is the belief that only necrosis elicits inflammation. The higher grade of inflammatory reaction in regions of necrosis may simply reflect the higher number of dead cells. In the brain microenvironment, especially in the context of neurodegeneration, the inflammatory response is mainly local, even for necrosis. In other words, the main cellular effectors are resident microglia and astrocytes, instead of blood-borne neutrophils and monocytes [45].

The immune and nervous systems have coevolved from early invertebrates to higher mammals, creating intricate cross-talk mechanisms. This is not surprising since glial cells constitute no less than half the cells in a mammalian brain [7]. Data from animal studies suggest that both acute high bursts of systemic inflammation [46] or transient low dose bouts can induce permanent brain dysfunction [47]. On the other hand, intracerebroventricular minocycline injection, a tetracycline derivative which reduces blood-brain barrier permeability and inhibits activation and proliferation of microglia, protects septic mice against long-term memory impairment [48]. Animal studies also demonstrate that systemic inflammation induces brain NADPH oxidative activity and nitric oxide synthase (iNOS), with a significant increase in oxidative stress. Moreover, experimental administration of the anti-oxidants *N*-acetylcysteine and deferoxamine shortly after murine sepsis resulted in long-term neuroprotective effects [49].

2. The eye in SLE

SLE may affect almost any ocular structure, namely the eyelid, conjunctiva, episclera, sclera, cornea, retina, retinal vasculature, uveal

tract, optic nerve and orbit (1). Up to one-third of patients present ocular manifestations, which may precede extra-ocular systemic disease [50]. Among these, posterior segment involvement may correlate with SLE activity and/or CNS lupus (Table 2) [50].

Next we shall describe in more detail, manifestations in specific ocular compartments that may be associated to clinical or subclinical neuronal involvement.

2.1. The optic nerve

Neuro-ophthalmic manifestations are rare, optic neuropathy being the most common complication [52]. It most frequently manifests as optic neuritis, with a moderate to poor visual prognosis [51] and a favourable response to prompt steroid therapy [57,58]. Neuromyelitis optica in patients testing positive for aquaporin-4 autoantibody has also been described in SLE patients [59]. In this case the prognosis for functional recovery is worse, even with high-dose corticotherapy or plasmapheresis. Ischemic optic neuropathy [60,61] or chiasmopathy [57] may also occur.

2.2. The choroid

Histopathology studies of the choroid have shown inflammatory cell infiltrates within the choroid, as well as immunoglobulin and complement deposition in the choroidal vasculature and damage to the retinal pigment epithelium [62]. There is a wide spectrum of manifestations. Lupus choroidopathy can occur isolated or associated with retinopathy. Subtle and subclinical changes in choroidal circulation have also been demonstrated with indocyanine angiography in SLE patients with nephropathy and no other signs of ophthalmic involvement [54]. On the other hand it can present with serous retinal detachment, retinal pigment epithelium detachment, retinal pigment epitheliopathy, choroidal ischemia or effusion [50]. Lupus choroidopathy is usually a marker of high disease activity, often correlated with CNS and renal disease [63].

2.3. The retina

Retinal involvement depends on the systemic control of disease activity [64] and is strongly correlated to CNS involvement [55]. Damage to the retina can be induced directly as a result of three main mechanisms: microangiopathy, retinal vasculitis and/or severe vaso-occlusion. Microangiopathy results from immune complexes deposition in vessel walls and microemboli, which translates in intraretinal haemorrhages, hard exudates, microaneurysms and cotton wool spots. Histopathology reveals immunoglobulin and complement deposits, perivascular monocellular infiltrate and rarely fibrinoid necrosis [63,65]. Retinal vasculitis, affecting both veins and arterioles, is a much rarer presentation with a significantly worse prognosis than microangiopathy. The finding of retinal vasculitis correlates with anti-phospholipid syndrome as well as with the presence of CNS vasculitis [56,66]. Histopathologic specimens show fibrinoid change with thrombus formation without a true arteritis [67]. Severe vaso-occlusion has a spectrum of clinical presentations ranging from occlusion of major retinal veins or arteries to microembolisation of multiple small vessels presenting as Purtscher-like retinopathy [50]. Indirect retinal damage can also occur secondary to systemic hypertension from renal involvement or prolonged corticosteroid therapy.

Besides the above-mentioned clinical findings, retinal involvement may be slowly progressive and subclinical. The retina is a neuronal tissue with the same embryologic origin as the brain. It also contains neurons – the ganglion cells – and unmyelinated axons – the retinal nerve fiber layer (RNFL) – making it an ideal tissue to study CNS alterations. In fact, early retinal changes that occur in neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis [68], Alzheimer's disease [69] and Parkinson's disease [70] can be tracked with optical coherence tomography (OCT). These changes consist of macular thinning, mainly involving retinal

Table 2
Posterior segment involvement in SLE.

| | Optic nerve | Choroid | Retina |
|---|---|--|---|
| Prevalence | 1% | 1% | 3% to 29% |
| Presentation | Optic neuritis, ischemic optic neuropathy | Serous retinal detachment, retinal pigment epithelium detachment, retinal pigment epitheliopathy, choroidal ischemia, choroidal effusion | Microangiopathy, retinal vasculitis and severe vaso-occlusion |
| Visual prognosis | Moderate to poor | Variable | Depends on the type of presentation |
| Association to systemic lupus erythematosus | Yes | Yes | Yes |
| Association to CNS lupus | No | Yes | Yes |
| References | Frigui et al. [51] Man et al. [52] | Nguyen et al. [53] Baglio et al. [54] | Stafford-Brady et al. [55] Jabs et al. [56] |

nerve fiber layer, ganglion cell layer and ganglion cell complex (GCC), comprising the ganglion cell layer and inner plexiform layer. Neuronal retinal loss can actually be detected even in patients without afferent visual defects.

The rationale for retinal thinning in SLE involves both direct retinal damage and trans-synaptic retrograde degeneration (TRD). IgG immune complexes in the walls of retinal vessels are reportedly associated to RNFL microinfarcts and ganglion cell atrophy [71]. Anti-NMDA antibodies directed against NMDA receptors present on the surface of ganglion cells may also be pathogenic [72]. Moreover, TRD of neurons is a process occurring after central nervous system lesions, in which degeneration of the axon proceeds towards the cell body, as opposed to anterograde (Wallerian) degeneration. This results in a neurotoxic microenvironment that leads to secondary degeneration of adjacent neurons [73]. Optic disc pallor and band atrophy in individuals with congenital occipital lesions have been described [74] and TRD of retinal ganglion cells has been further described in acquired occipital lobe lesions [75–77]. Overall, both inflammation and neurodegeneration of the posterior visual pathway may be accompanied by early retinal changes.

2.4. The retrochiasmal visual pathway

Eye movement disorders are common in SLE. They have been reported in up to 29% patients, often as a result of brainstem infarction [78]. Visual cortex involvement can cause visual hallucinations, visual field defects, nystagmus, and cortical blindness [63]. Idiopathic intracranial hypertension has also been reported both in children and adults and may rarely be the presenting manifestation of SLE [79,80].

3. Imaging the retina, optic nerve and choroid in SLE

3.1. Fundus fluorescein angiography and indocyanine angiography

Fundus fluorescein angiography (FFA) is an invasive method that may be helpful in identifying subclinical signs of retinopathy, manifesting as leakage, retinal capillary dilatation and microaneurysms in patients with mild-to-moderate disease activity. It can also reveal optic disc edema in cases of optic neuropathy. In severe vaso-occlusive retinopathy, FFA may present major artery or vein occlusions or multiple microembolisation in small vessels presenting as Purtscher-like retinopathy [81,82]. The choroid can also be evaluated with FFA, which may present delayed choroidal filling or areas of choroidal nonperfusion. In more severe choroidopathy, FFA may reveal multifocal areas of subretinal leakage with pooling, corresponding to the areas of exudative retinal detachment [53]. However, indocyanine green angiography (IGA) is a more valuable exam to evaluate choroidal pathology. Typically, it presents with focal, transient early-phase hypofluorescence secondary to perfusion delay followed by late-phase diffuse hyperfluorescence due to vascular hyperpermeability. More subtle findings include distortion of the large choroidal vessels and also pinpoint

clusters of choroidal hyperfluorescence in the intermediate phase that may represent immune deposition in deeper layers of choroidal stroma or Bruch membrane [83].

3.2. Spectral domain optical coherence tomography

Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) is a reliable, non-invasive, trans-pupillary technique that provides high-resolution cross-sectional images of the retina and the optic nerve head, using a principle analogous to B-scan ultrasound. A beam of infrared light strikes the retina and the delayed light reflected from the various layers of the retina and choroid is compared to a reference beam projected against a mirror. The elaboration of the three-dimensional image is made based on the principles of low-coherence interferometry. This method provides detailed data on the morphology and reproducibly measures the thickness and volume of optic nerve, peripapillary area and the various retinal layers at the macular level (Figs. 1 and 2).

Classical OCT devices like time-domain OCT were unhelpful in choroidal imaging, as the retinal pigment epithelium blocked the signal from the choroid. New software for SD-OCT – enhanced depth imaging (EDI) – maximizes sensitivity and detail by moving the peak of the sensitivity curve to the sclera (Fig. 3). Thus it provides a better view of the choroidal cross-sectional structure, thickness and choroidal-scleral interface [84]. However, the few studies on choroidal thickness in SLE patients revealed contradictory results. According to Altinkaynak et al. SLE patients had thinner choroids than age and gender-matched controls [85]. On the other hand, Ferreira et al. reported thicker choroids in these patients [86]. This difference may be due to the systemic disease activity state as in the first study all patients were “inactive” whereas in the latter study the disease activity state was not accessed. An increase in choroidal thickness with systemic inflammatory activity has also been described in Behçet disease [87,88].

More recently, a new OCT system – optical coherence tomography angiography (OCTA) – has the ability to show both structural and blood flow information without requiring intravenous contrast. This innovative technology, called split-spectrum amplitude decorrelation angiography, is based on the comparison of multiple B scans acquired consecutively in the same spot. In the case of stationary tissues or cells, there is a high correlation between consecutive images. For moving cells, such as blood cells inside the vessels, there is a low correlation (or high decorrelation) between consecutive images, thereby revealing the microvascular architecture [89].

Studies regarding retinal thickness measurements have yielded contradictory results (Table 3) likely explained on the basis of small sample size and heterogeneity of clinical NPSLE manifestations and SLE systemic disease activity [90,91].

Longitudinal studies as well as studies with larger samples are needed to evaluate the real potential of OCT to detect early neurodegenerative changes and to eliminate the effect of potential confounders

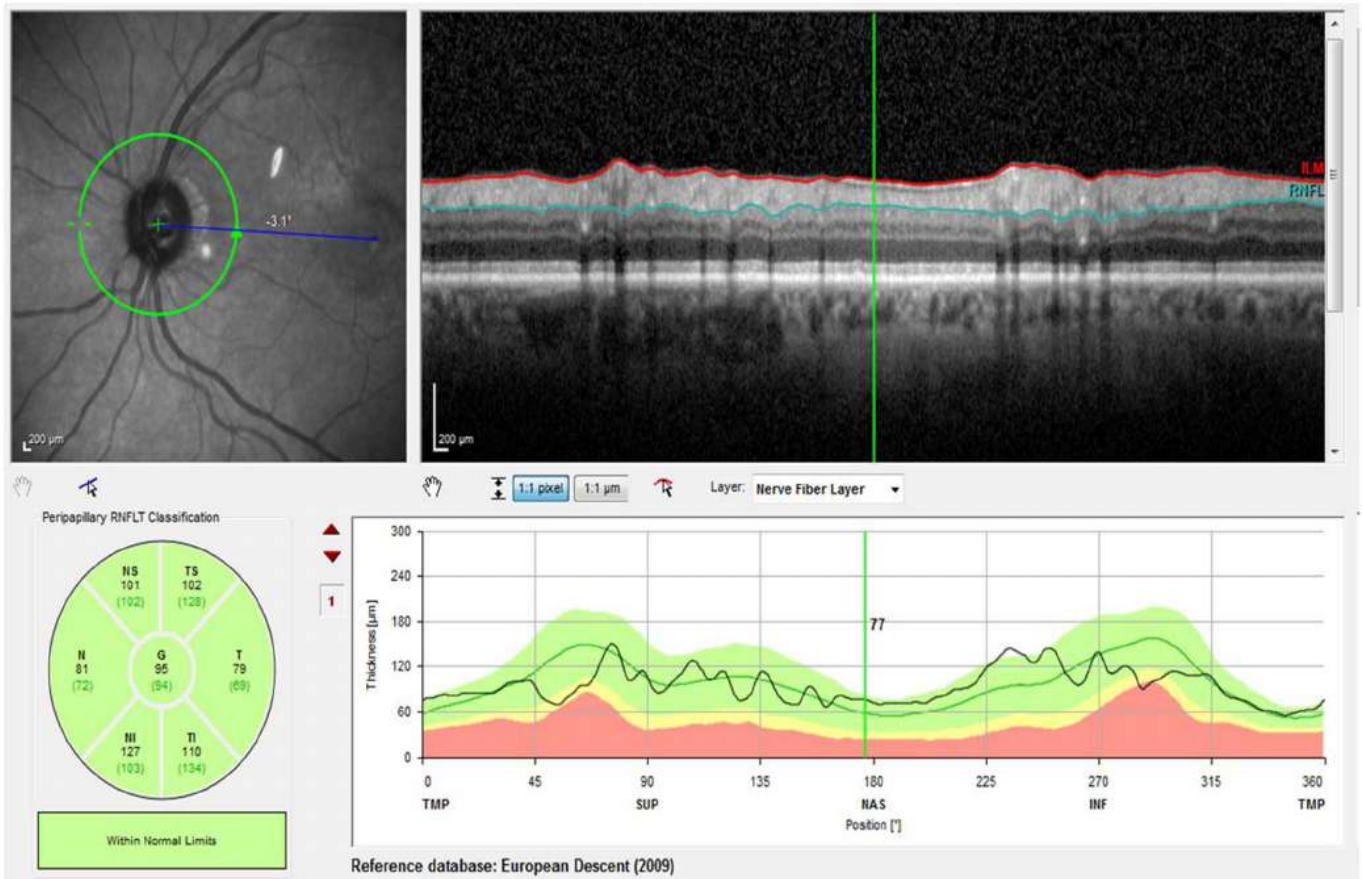


Fig. 1. Peripapillary retinal nerve fiber layer. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurement with spectral domain optical coherence tomography (Spectralis Heidelberg®) and comparison to a sex and age-matched database. ILM – internal limiting membrane; RNFL – retinal nerve fiber layer.

such as the effect of ocular axial length, intraocular pressure, ophthalmic pathologies, systemic medications like hydroxychloroquine and other systemic comorbidities, like diabetes mellitus, that potentially affect retinal thickness [92]. Standardised questionnaires may also offer valuable help for screening practices.

4. Conclusion

The retina is an extension of the central nervous system; retinal ganglion cells and their axons forming the optic nerve are similar to CNS neurons and the retinal and cerebral vasculature share anatomic,

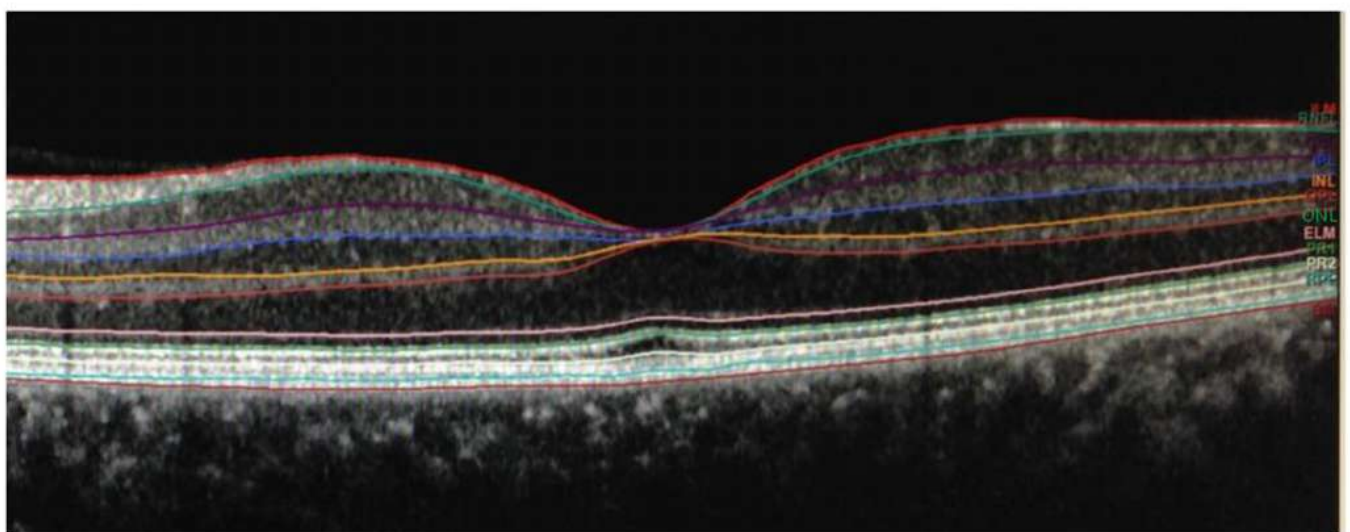


Fig. 2. Macular segmentation. Macular scan obtained with spectral domain optical coherence tomography, showing the segmentation of the various retinal layers. BM – Bruch membrane; ELN – external limiting membrane; GCL – ganglion cell layer; ILM – internal limiting membrane; INL – inner nuclear layer; IPL – inner plexiform layer; ONL – outer nuclear layer; OPL – outer plexiform layer; PR1 – photoreceptors inner segments; PR2 – photoreceptors outer segments; RPE – retinal pigment epithelium.

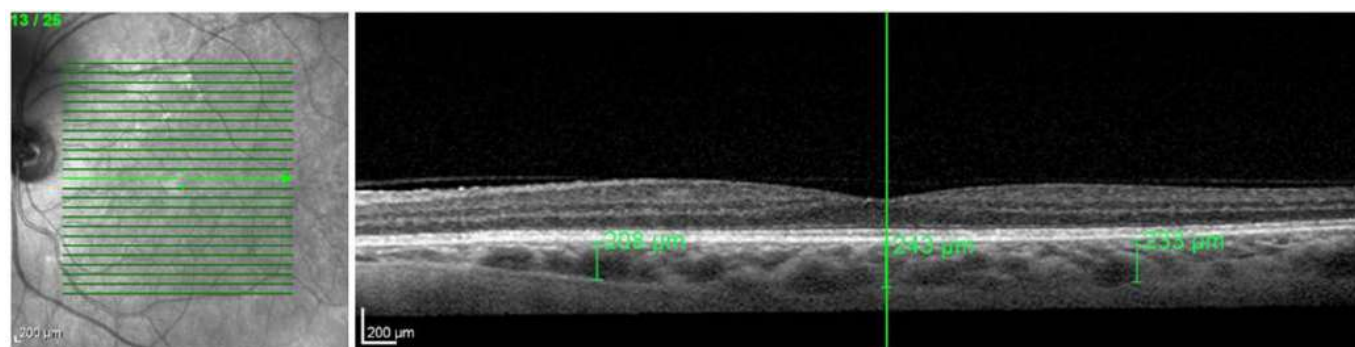


Fig. 3. Choroid. Choroidal thickness, measured using enhanced depth imaging (EDI) software for spectral domain optical coherence tomography (Spectralis Heidelberg®).

Table 3

Published studies comparing retinal thickness and volume between NPSLE, non-NPSLE and healthy controls.

| | N | Peripapillary retinal nerve fiber layer | Central macular thickness | Central macular volume | Macular inner retinal complex ^a | Macular ganglion cell complex ^b | Macular inner nuclear layer |
|--|--|--|---------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|
| Liu et al. NPSLE patients versus non-NPSLE [90] | 15 NPSLE vs 16 non-NPSLE | No difference | No difference | No difference | No difference | No difference | No difference |
| Liu et al. NPSLE patients versus healthy controls [90] | 15 NPSLE vs 16 healthy controls | thickness Global, temporal superior and nasal (p 0.05) | No difference | thickness (p 0.05) | thickness (p 0.05) | thickness (p 0.05) | No difference |
| Liu et al. SLE versus healthy controls [90] | 31 SLE vs 16 healthy controls | thickness Global, temporal superior and nasal (p 0.05) | thickness (p 0.05) | thickness (p 0.05) | thickness (p 0.05) | thickness (p 0.05) | thickness (p 0.05) |
| Shulman et al. [91] | 14 NPSLE, 7 non-NPSLE, 11 healthy controls | No difference. Trend towards lower absolute values in NPSLE | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. |

^a Macular inner retinal complex: between the internal limiting membrane and the inner edge of the inner nuclear layer.

^b Ganglion cell complex: between the outer edge of the RNFL and the inner edge of the inner nuclear layer.

physiological, and embryological similarities. Therefore, in some way the retina can be considered a “window to the brain”. The utility of OCT in tracking early signs of neurodegeneration has been demonstrated in other pathologies. The idea of monitoring the neurodegenerative process associated with SLE would undoubtedly be an appealing one. It would enable a better control of CNS involvement since the early stages and open the way to studies in neuroprotection. However, so far, the studies conducted in SLE have given inconsistent results. Robust studies are further needed to access the real potential of ophthalmic imaging in studying neurodegenerative changes associated with SLE with respect to disease activity and cognition.

NPSLE is a frequent and severe complication of SLE, with a significant impact in quality of life and life expectancy. However, its diagnosis is an ongoing challenge given the multitude of clinical syndromes and the absence of reliable diagnostic tools. Imagiologic signs of brain inflammation or atrophy are a frequent finding, not only in NPSLE but also in SLE patients without neuropsychiatric manifestations. This suggests that neurodegeneration in LES is a relentless continuous process, starting long before the appearance of clinical signs of CNS involvement.

On the other hand, one can discuss the importance of this relentless neurodegenerative process in the algorithms of NPSLE: is it a pathophysiologic process behind several NP syndromes like movement disorders, anxiety, mood disorder, psychosis or cognitive dysfunction? Or should we consider lupic neurodegeneration the 20th NP syndrome?

Take-home messages

- NPSLE is associated with a significant impact in morbidity and life expectancy.

- Early diagnosis of NPSLE is difficult as there are no widely accepted biomarkers.
- CNS inflammation and atrophy is present in lupus patients without NPSLE.
- Retinal thinning on SD-OCT is an established biomarker of neurodegeneration.
- Experimental models suggest that neuroprotection may be feasible and beneficial in systemic inflammation.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- [1] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257–68. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>.
- [2] Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308–18. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2305xx>.
- [3] Alonso MD, Llorca J, Martínez-Vázquez F, Miranda-Filloo JA, Díaz de Terán T, Dierssen T, et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:350–8. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31822ed7f>.
- [4] Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18:869–74. <https://doi.org/10.1177/0961203309106831>.
- [5] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of. *Mortality* 2003;82:299–308. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.

- [6] Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265–70.
- [7] Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2015;9:28. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00028>.
- [8] Liang MH, Corzilius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599–608. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2.3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2.3.0.CO;2-F).
- [9] Preble JM, Silpa-archa S, Foster CS. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:540–5. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000209>.
- [10] Goldacre MJ, Wotton CJ. Associations between specific autoimmune diseases and subsequent dementia: retrospective record-linkage cohort study, UK. *J Epidemiol Community Health* 2017;71:576–83. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207809>.
- [11] Shimizu Y, Yasuda S, Kako Y, Nakagawa S, Kanda M, Hisada R, et al. Post-steroid neuropsychiatric manifestations are significantly more frequent in SLE compared with other systemic autoimmune diseases and predict better prognosis compared with de novo neuropsychiatric SLE. *Autoimmun Rev* 2016;15:786–94. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.017>.
- [12] Sarbu N, Toledano P, Calvo A, Roura E, Sarbu MI, Espinosa G, et al. Advanced MRI techniques: biomarkers in neuropsychiatric lupus. *Lupus* 2017;26:510–6. <https://doi.org/10.1177/0961203316674820>.
- [13] Sarbu N, Aloibefi F, Toledano P, Espinosa G, Giles I, Rahman A, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmun Rev* 2015;14:153–9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.001>.
- [14] Toledano P, Sarbu N, Espinosa G, Bargalló N, Cervera R. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. *Autoimmun Rev* 2013;12:1166–70. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.004>.
- [15] Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074–82. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130476>.
- [16] Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Rugarli C, Scorza R, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1999;8:11–9. <https://doi.org/10.1191/096120399678847344>.
- [17] Postal M, Lapa AT, Reis F, Rittner LAS. Magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current state of the art and novel approaches. *Lupus* 2017;26:517–21.
- [18] Ramage AE, Fox PT, Brey RL, Narayana S, Cykowski MD, Naqibuddin M, et al. Neuroimaging evidence of white matter inflammation in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3048–57. <https://doi.org/10.1002/art.30458>.
- [19] Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:194–9. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2005.01.007>.
- [20] Stock AD, Gelb S, Pasternak O, Ben-Zvi A, Puterman C. The blood brain barrier and neuropsychiatric lupus: new perspectives in light of advances in understanding the neuroimmune interface. *Autoimmun Rev* 2017;16:612–9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.008>.
- [21] Pullmann Jr R, Skerenova M, Hybenova J, Lukac J, Rovinsky J, Pullmann R. Apolipoprotein E polymorphism in patients with neuropsychiatric SLE. *Clin Rheumatol* 2004;23:97–101. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0796-0>.
- [22] van der Weide J, Steijns LS, Teepe J, Noback WJ, Klaverwijd G. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1996;27:73–7. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.824>.
- [23] de Vries B, Steup-Beekman GM, Haan J, Bollen EL, Luyendijk J, Frants RR, et al. TREX1 gene variant in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1886–7. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114157>.
- [24] Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2016;15:124–38. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.10.003>.
- [25] Trysberg E, Tarkowski A. Cerebral inflammation and degeneration in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:527–33. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000135451.85671.14>.
- [26] Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med* 2016;1–11. <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0430-5>.
- [27] Rodrigues CEM, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40:350–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02263.x>.
- [28] Appenzeller S, Carnevalle A, Li L, Costallat L, Cendes F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1585–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.049486>.
- [29] Bravo-Zehnder M, Toledo EM, Segovia-Miranda F, Serrano FG, Benito MJ, Metz C, et al. Anti-ribosomal p protein autoantibodies from patients with neuropsychiatric lupus impair memory in mice. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:204–14. <https://doi.org/10.1002/art.38900>.
- [30] Hirohata S, Arinuma Y, Takayama M, Yoshio T. Association of cerebrospinal fluid anti-ribosomal p protein antibodies with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R44. <https://doi.org/10.1186/ar2184>.
- [31] Briani C, Lucchetta M, Ghirardello A, Toffanin E, Zampieri S, Ruggero S, et al. Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: an inception cohort study. *J Autoimmun* 2009;32:79–84. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2008.12.002>.
- [32] Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol* 2012;259:622–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6232-5>.
- [33] Lapteva L, Nowak M, Yarburo CH, Takada K, Roebuck-Spencer T, Weickert T, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2505–14. <https://doi.org/10.1002/art.22031>.
- [34] Tay SH, Fairhurst AM, Mak A. Clinical utility of circulating anti-N-methyl-D-aspartate receptor subunits NR2A/B antibody for the diagnosis of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an updated meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2017;16:114–22. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.002>.
- [35] Williams RC, Sugiura K, Tan EM. Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:1239–47. <https://doi.org/10.1002/art.20156>.
- [36] Trysberg E, Carlsten H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 2000;9:498–503. <https://doi.org/10.1177/096120330000900704>.
- [37] Dellalibera-Joviliano R, Dos Reis ML, Queiroz Cunha F, De Donadi EA. Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 2003;30:485–92 [doi:0315162X-30-485 [pii]].
- [38] Trysberg E, Nylén K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:2881–7.
- [39] Bialas AR, Presumey J, Das A, van der Poel CE, Lapchak PH, Mesin L, et al. Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus. *Nature* 2017. <https://doi.org/10.1038/nature22821>.
- [40] Lu T, Pan Y, Kao S-Y, Li C, Kohane I, Chan J, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature* 2004;429:883–91. <https://doi.org/10.1038/nature02661>.
- [41] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006;443:787–95. <https://doi.org/10.1038/nature05292>.
- [42] Kaur C, Sivakumar V, Zou Z, Ling EA. Microglia-derived proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β induce Purkinje neuronal apoptosis via their receptors in hypoxic neonatal rat brain. *Brain Struct Funct* 2014;219:151–70. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0491-5>.
- [43] Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Neurodegeneration: what is it and where are we? *J Clin Invest* 2003;111:3–10. <https://doi.org/10.1172/JCI200317522>.
- [44] Clarke PGH. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anat Embryol (Berl)* 1990;181:195–213. <https://doi.org/10.1007/BF00174615>.
- [45] Clarke PGH. Apoptosis versus necrosis. *Cell death. Dis Nerv Syst* 1999;3–28. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1602-5_1.
- [46] d'Avila J da CP, Santiago APSA, Amâncio RT, Galina A, Oliveira MF, Bozza FA. Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction. *Crit Care Med* 2008;36:1925–32. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181760c4b>.
- [47] Anderson ST, Commins S, Moynagh PN, Coogan AN. Lipopolysaccharide-induced sepsis induces long-lasting affective changes in the mouse. *Brain Behav Immun* 2015;43:98–109. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.07.007>.
- [48] Michels M, Vieira AS, Vuolo F, Zapelini HG, Mendonça B, Mina F, et al. The role of microglia activation in the development of sepsis-induced long-term cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 2015;43:54–9.
- [49] Barichello T, Machado RA, Constantino L, Valvassori SS, Réus GZ, Martins MR, et al. Antioxidant treatment prevented late memory impairment in an animal model of sepsis[†]. *Crit Care Med* 2007;35:2186–90. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000281452.60683.96>.
- [50] Silpa-Archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 2016;100:135–41. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306629>.
- [51] Frigui M, Frikha F, Sellemi D, Chouayakh F, Feki J, Bahloul Z. Optic neuropathy as a presenting feature of systemic lupus erythematosus: two case reports and literature review. *Lupus* 2011;20:1214–8. <https://doi.org/10.1177/0961203311403344>.
- [52] Man BL, Mok CC, Fu YP. Neuro-ophthalmologic manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Int J Rheum Dis* 2014;17:494–501. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12337>.
- [53] Nguyen QD, Uy HS, Akpek EK, Harper SL, Zacks DN, Foster CS. Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:288–98. <https://doi.org/10.1191/096120300680199024>.
- [54] Baglio V, Gharbiya M, Balacco-Gabrieli C, Mascaro T, Gangemi C, di Franco M, et al. Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus with or without nephropathy. *J Nephrol* 2011;24:522–9. <https://doi.org/10.5301/JN.2011.6244>.
- [55] Stafford-Brady FJ, Urowitz MB, Gladman DD, Easterbrook M. Lupus retinopathy. Patterns, associations, and prognosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1105–10.
- [56] Jabs DA, Fine SL, Hochberg MC, Newman SA, Heiner GG, Stevens MB. Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986;104:558–63. <https://doi.org/10.1001/archoph.104.050160114025>.
- [57] Siatkowski RM, Scott IU, Verm AM, Warn AA, Farris BK, Strominger MB, et al. Optic neuropathy and chiasmopathy in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *J Neuroophthalmol* 2001;21:193–8.
- [58] Lin Y-C, Wang A-G, Yen M-Y. Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol* 2009;87:204–10. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.0193.x>.
- [59] Závada J, Nytróvá P, Wandinger KP, Jarius S, Svobodová R, Probst C, et al. Seroprevalence and specificity of NMO-IgG (anti-aquaporin 4 antibodies) in patients with

- neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013;33:259–63. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2176-4>.
- [60] Cordeiro MF, Lloyd ME, Spalton DJ, et al. Ischaemic optic neuropathy, transverse myelitis, and epilepsy in an anti-phospholipid positive patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1142–3.
 - [61] Massin M, Berche C, Ullern M, et al. Acute anterior ischemic optic neuropathy disclosing disseminated lupus erythematosus. *Ophthalmologie* 1987;1:61–3.
 - [62] Hannouche D, Korobelnik JF, Cochereau I, Hayem G, Beaudreuil J, Meyer O, et al. Systemic lupus erythematosus with choroidopathy and serous retinal detachment. *Int Ophthalmol* 1995;19:125–7. <https://doi.org/10.1007/BF00133184>.
 - [63] Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Dis* 2012;1. <https://doi.org/10.1155/2012/290898>.
 - [64] Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:512–8. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283126d34>.
 - [65] Aronson AJ, Ordoñez NG, Diddie KR, Ernest JT. Immune-complex deposition in the eye in systemic lupus erythematosus. 1979;139. <https://doi.org/10.1001/archinte.1979.03630480084026>.
 - [66] Montehermoso A, Cervera R, Font J, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Formiga F, et al. Association of antiphospholipid antibodies with retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:326–32. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(99\)80017-1](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(99)80017-1).
 - [67] Au A, O'Day J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: associations, visual outcomes, complications and treatment. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:87–100. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2004.00766.x>.
 - [68] Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1603–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000295995.46586.ae>.
 - [69] Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Almeida R, Águas H, Alves M, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3715-9>.
 - [70] Moschos MM, Chatziralli IP. Evaluation of choroidal and retinal thickness changes in Parkinson's disease using spectral domain optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol* 2017;1–4. <https://doi.org/10.1080/08820538.2017.1307423>.
 - [71] Karpik AG, Schwartz MM, Dickey LE, Streeten BW, Roberts JL. Ocular immune reactants in patients dying with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;35:295–312. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(85\)90091-1](https://doi.org/10.1016/0090-1229(85)90091-1).
 - [72] Diamond B. Antibodies and the brain: lessons from lupus. *J Immunol* 2010;185:2637–40. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1090080>.
 - [73] Vanburen JM. Trans-synaptic retrograde degeneration in the visual system of primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26:402–9.
 - [74] Fletcher WA, Hoyt WF, Narahara MH. Congenital quadrantanopia with occipital lobe ganglioglioma. *Neurology* 1988;38:1892–4.
 - [75] Jindahra P, Petrie A, Plant GT. The time course of retrograde trans-synaptic degeneration following occipital lobe damage in humans. *Brain* 2012;135:534–41. <https://doi.org/10.1093/brain/awr324>.
 - [76] Goto K, Miki A, Yamashita T, Araki S, Takizawa G, Nakagawa M, et al. Sectoral analysis of the retinal nerve fiber layer thinning and its association with visual field loss in homonymous hemianopia caused by post-geniculate lesions using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:745–56. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3181-1>.
 - [77] Anjos R, Vieira L, Costa L, Vicente A, Santos A, Alves N, et al. Macular ganglion cell layer and peripapillary retinal nerve fibre layer thickness in patients with unilateral posterior cerebral artery ischaemic lesion: an optical coherence tomography study. *Neuro-Ophthalmol* 2016;40. <https://doi.org/10.3109/01658107.2015.1122814>.
 - [78] Keane JR. Eye movement abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1995;52:1145–9.
 - [79] DelGiudice GC, Scher CA, Athreya BH, Diamond GR. Pseudotumor cerebri and childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986;13:748–52.
 - [80] Kuyucu S, Argin A, Kuyucu N, Ozen S. Systemic lupus erythematosus presenting with pseudotumor cerebri: a rare association. *Turk J Pediatr* 2007;49:98–101.
 - [81] Kunavisarut P, Pathanapitoon K, Rothova A. Purtscher-like retinopathy associated with systemic lupus erythematosus. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:60–8. <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.932816>.
 - [82] Wu C, Dai R, Dong F, Wang Q. Purtscher-like retinopathy in systemic lupus erythematosus. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1335–1341.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.001>.
 - [83] Gharbiya M, Pecci G, Baglio V, Gargiulo A, Allievi F, Balacco-Gabrieli C. Indocyanine green angiographic findings for patients with systemic lupus erythematosus nephropathy. *Retina* 2006;26:159–64.
 - [84] Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496–500. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.05.032>.
 - [85] Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, Erten , Kırkcüo lu PZ, Yüksel N, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;1–7. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1006790>.
 - [86] Ferreira CS, Beato J, Falcão MS, Brandão E, Falcão-Reis FC. Choroidal thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina* 2017;37:529–35.
 - [87] Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6033. <https://doi.org/10.1167/iops.13-12231>.
 - [88] Yesilirmak N, Lee W-H, Gur Gungor S, Yaman Pinarci E, Akkoyun I, Yilmaz G. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with different phases of Behcet's panuveitis. *Can J Ophthalmol* 2017;52:48–53. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2016.07.020>.
 - [89] Chalam K, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res* 2016;11:84–92. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.180709>.
 - [90] Liu GY, Utset TO, Bernard JT. Retinal nerve fiber layer and macular thinning in systemic lupus erythematosus: an optical coherence tomography study comparing SLE and neuropsychiatric SLE. *Lupus* 2015;24:1169–76. <https://doi.org/10.1177/0961203315582285>.
 - [91] Shulman S, Shorer R, Wollman J, Dotan G, Paran D. Retinal nerve fiber layer thickness and neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2017;961203317703496. <https://doi.org/10.1177/0961203317703496>.
 - [92] Tavares Ferreira J, Alves M, Dias-Santos A, Costa L, Santos BO, Cunha JP, et al. Retinal neurodegeneration in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57. <https://doi.org/10.1167/iops.16-20215>.

Choroidal thickness changes in systemic lupus erythematosus patients

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Ophthalmology

Arnaldo Dias-Santos^{1–3}
Joana Tavares Ferreira^{1–3}
Sofia Pinheiro⁴
João Paulo Cunha^{1,3}
Marta Alves⁵
Ana Luísa Papoila^{3,5,6}
Maria Francisca
Moraes-Fontes^{3,7,8}
Rui Proença^{9,10}

¹Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; ²Department of Ophthalmology, Hospital CUF Descobertas, Lisbon, Portugal; ³NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal; ⁴Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/serviço Medicina 3, Hospital de Santo António Dos Capuchos, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; ⁵Epidemiology and Statistics Unit, Research Center, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; ⁶CEAUL (Center of Statistics and Applications), Lisbon University, Lisbon, Portugal; ⁷Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/serviço de Medicina 7.2, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; ⁸Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal; ⁹Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ¹⁰Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondence: Arnaldo Dias-Santos
Serviço de Oftalmologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Alameda de Santo António dos Capuchos, Lisboa 1169-050, Portugal
Tel +351 21313 6492
Email arnaldomiguelsantos@gmail.com

Purpose: To compare choroidal thickness (CT) between patients with systemic lupus erythematosus (SLE) without ophthalmologic manifestations and a control group. To study the effects in CT of disease duration, activity index, medication and systemic comorbidities.

Methods: Cross-sectional study where spectral-domain optical coherence tomography with enhanced depth imaging was used to measure CT in 13 locations, subfoveally and at 500- μ m intervals along a horizontal and a vertical section from the fovea. Linear regression models were used.

Results: Sixty-eight SLE patients and fifty healthy controls were enrolled. CT multivariable analysis revealed lower values in SLE patients (12.93–26.73 μ m thinner) in all locations, except the inferior quadrants (6.48–10.44 μ m thicker); however, none of these results reached statistical significance. Contrary to the control group, the normal topographic variation in CT between macular quadrants and from the center to the periphery was not observed in the SLE group. Multivariable analysis in the SLE group alone revealed a significant negative association with anticoagulants (50.10–56.09 μ m thinner) and lupus nephritis (40.79–58.63 μ m thinner). Contrary to controls, the CT of SLE patients did not respond to changes in mean arterial pressure.

Conclusion: CT in SLE appears to be thinner, particularly in the subset of patients with nephritis and taking anticoagulants, suggesting more advanced systemic vascular disease. Choroidal responses to hemodynamic changes may also be altered in SLE.

Keywords: choroidal thickness, enhanced depth imaging, spectral domain optical coherence tomography, systemic lupus erythematosus

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, autoimmune, connective tissue disease that can involve multiple organ systems. Similar to other autoimmune disorders, it can affect the vascular system in multiple territories either directly by inducing vasculitis and an increased atherosclerotic or thrombotic burden or indirectly by interfering with normal vasoregulatory mechanisms.^{1–4} Up to one-third of SLE patients present ocular manifestations, which may precede extraocular systemic disease.⁵ In the eye, SLE can affect almost any structure, including the vascular supply of the retina, the choroid and the optic nerve head.⁶ Lupus choroidopathy is rare and can present with serous retinal detachment, retinal pigment epithelium detachment, retinal pigment epitheliopathy, choroidal ischemia or effusion.⁵ When present, lupus choroidopathy is usually a marker of high disease activity and often associated with the central nervous system and renal disease.⁷ On the other hand, subtle and subclinical changes in choroidal circulation have been

described in patients with lupus nephritis.⁸ These facts raise the hypothesis that choroidal vascular bed may be affected early in the course of the disease, possibly reflecting existing microvasculopathy in other organ systems.

Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) with enhanced depth imaging (EDI) software is a noninvasive imaging modality that provides high-resolution three-dimensional images of the retina and choroid.⁹ In recent years, this technique enabled us to characterize the morphology and thickness of the choroid in several ocular and systemic pathologies.^{10–12} However, only a very limited number of publications have evaluated the choroid in SLE patients using EDI SD-OCT.^{13–16} These studies had heterogeneous samples and presented contradictory results.

In this study, we compared choroidal thickness (CT) using SD-OCT between SLE patients without ophthalmologic manifestations and a control group in whom systemic autoimmune diseases were excluded. We also studied the relationship between CT and, among others, disease duration, disease activity score, hydroxychloroquine intake and cumulative dosage, systemic medications and systemic comorbidities frequently present in SLE patients, namely, lupus nephritis, neuropsychiatric SLE (NP-SLE), Sjogren's syndrome and anti-phospholipid syndrome.

Materials and methods

Subject groups

This was a cross-sectional study nested in a prospective cohort study that is still ongoing. The study was conducted at the Ophthalmology Department and at the Autoimmune Disease Unit of the Central Lisbon Hospital and University Center. The study occurred between July 2017 and August 2018. Consecutive SLE patients sent by the Autoimmune Disease Unit for ophthalmological screening were observed for inclusion/exclusion criteria. Patients fulfilled the 1997 revised American College of Rheumatology (ACR) criteria for the diagnosis of SLE¹⁷ and were aged between 18 and 80 years old. Only those without signs of optic neuropathy, retinopathy or choroidopathy were included in the study.

The control group, in whom rheumatologic diseases were excluded, was recruited from the General Ophthalmology Department.

The exclusion criteria were a refractive error >5 diopters or/and axial length >25 mm in the studied eye, keratic astigmatism >3 diopters, diabetes mellitus, pregnancy, signs or previous history of optic neuropathy, retinopathy

or choroidopathy (namely, lupus-related, age-related macular degeneration, vascular occlusion, macular dystrophy, hydroxychloroquine retinopathy, glaucoma, ocular hypertension or neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's or Parkinson's disease), ocular tumor, previous episodes of intraocular inflammation, history of intraocular or refractive surgery and significant media opacities that precluded fundus imaging.

The Institutional Ethics Committee approved the study, and written informed consent was obtained from all participants. The tenets of the Declaration of Helsinki were respected.

Study procedures

All patients underwent a prescreening visit where demographic, background medical history, full ophthalmological examination with visual acuity, anterior segment examination, Goldmann applanation tonometry, dilated fundus examination and optic biometry (using Lenstar LS 900®, Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland) were recorded. After this visit, patients were assigned to a specific study visit where SD-OCT was performed. Blood pressure (BP) was also measured before SD-OCT. SLE patients currently or previously treated with hydroxychloroquine also underwent fundus autofluorescence imaging and 10–2 macular automated threshold visual field testing to exclude retinal toxicity according to the American Academy of Ophthalmology recommendations.¹⁸ An evaluation by an autoimmune disease specialist was also performed in all SLE patients, including a complete physical examination and laboratory tests required to access disease activity state and systemic involvement. Disease activity was scored using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).¹⁹ One eye per patient was randomly selected for the study.

Visual acuity

Best corrected distance visual acuity (BCVA) was evaluated for each eye using Snellen charts. The value was then converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR).

Intraocular pressure

Before pupillary dilation, intraocular pressure was measured using Goldmann applanation tonometry, and a mean of 3 measurements was recorded.

Mean arterial pressure

The BP was measured using an automatic sphygmomanometer in the left arm in the seated position. Systolic

(SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were recorded, and the mean arterial pressure (MAP) was calculated according to the following formula:

$$\text{MAP} = \text{DBP} + 1/3(\text{SBP} - \text{DBP})$$

Imaging

All patients were examined with SD-OCT (Spectralis® Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Scans were performed in the EDI mode using a previously described method.⁹ Twenty-five sections, each comprising 100 averaged scans, were obtained in a 20×20° (5.8 mm×5.8 mm) square centered on the fovea. All OCT examinations were performed by an ophthalmologist (J.T.F.) and were assessed by another ophthalmologist (A.D.S.); both were masked to the patients' diagnosis. All scans were performed between 2 PM and 4 PM. CT was measured perpendicularly from the outer border of the hyperreflective line corresponding to the retinal pigment epithelium (RPE) to the inner scleral border. These measurements were taken at the subfoveal choroid and at 500-μm intervals from the fovea to 1500 μm temporal, 1500 μm nasal, 1500 μm superior and 1500 μm inferior (13 locations) (Figure 1).

Statistical evaluation

First, an exploratory analysis was performed for all variables. Categorical variables were presented as frequencies (percentages), and continuous variables were presented as the mean (standard deviation [SD]) or median and interquartile range (25th percentile–75th percentile). Nonparametric Chi-Square test and Mann-Whitney test were used. To study progressive CT decrease from the center to the periphery, Friedman test was applied. Linear regression models were used to identify the variables that explain the variability of CT in the SLE and control groups. The variables gender, age, BMI, IOP, axial length, spherical equivalent, MAP, BCVA, and

pharmacological variables were considered for these analyses. A second study for the SLE group alone was performed also using linear regression models and scatterplots with locally weighted scatterplot smoothers. Disease duration, disease activity score, hydroxychloroquine intake and cumulative dosage, systemic medications, and other comorbidities frequently present in these patients were added to this analysis.

Those variables attaining a *p*-value <0.25 in the univariable analyses were selected as candidates for the multivariable models. Normality assumption of the residuals was verified using Shapiro-Wilk test. Given the multiple testing inherent to this study, Bonferroni corrections were applied. A level of significance $\alpha=0.05$ was considered. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Science for Windows (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Results

Patient demographics and clinical characteristics

A total of 68 eyes of 68 SLE patients (58 women and 10 men) and 50 eyes of 50 healthy controls (43 women and 7 men) were enrolled in this study. The median duration of SLE diagnosis was 11.0 (6.25–19.00) years, and 26 patients (38.8%) had active disease (SLEDAI >3) at the time of the study visit. Among SLE patients, 19 (27.9%) had NP-SLE, including 16 with the central type and 3 with the peripheral type; 18 (26.5%) had biopsy-proven lupus nephritis; 21 (30.9%) had anti-phospholipid syndrome; and 5 patients (7.4%) had Sjogren's syndrome. Demographic and clinical characterization of the two groups is summarized in Table 1. Pharmacological history of patients and controls, except for hydroxychloroquine (HCQ), is presented in Table 2.

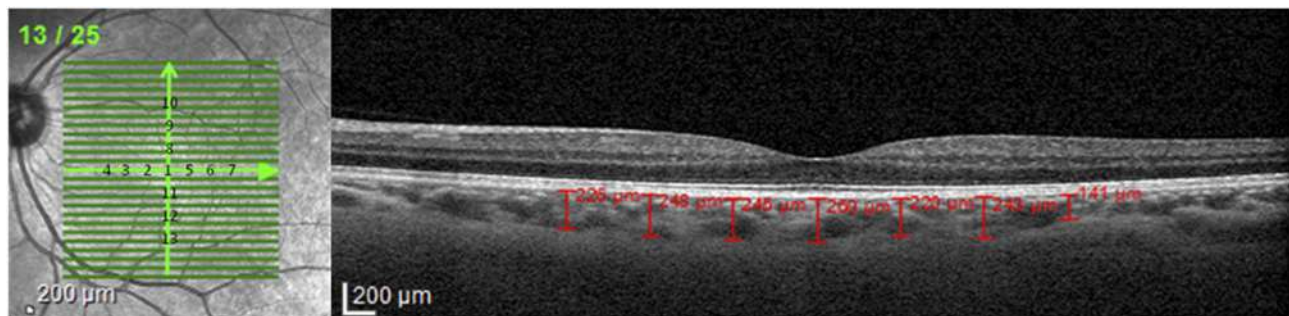


Figure 1 Choroidal thickness measurements were made in the subfoveal choroid and at 500-μm intervals from the fovea to 1500 μm temporal, 1500 μm nasal, 1500 μm superior and 1500 μm inferior (13 locations).

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the patients by group

| Variables | SLE group (n=68) | Control group (n=50) | p |
|------------------------------------|--------------------|----------------------|--------|
| Age, years | 45.50 (12.67) | 52.76 (14.45) | 0.003 |
| Female gender, n (%) | 58 (85.3) | 43 (86) | 0.914* |
| Body Mass Index, Kg/m ² | 24.64 (3.91) | 25.79 (3.73) | 0.07 |
| BCVA, LogMAR | 0.010 (0.051) | 0.005 (0.020) | 0.89 |
| IOP-Goldmann, mm Hg | 13.60 (2.88) | 13.76 (2.55) | 0.738 |
| Spherical Equivalent, D | -0.25 (-1.0-0.25) | 0.13 (-0.63-1.0) | 0.048 |
| Axial Length, mm | 23.56 (1.00) | 22.89 (0.96) | <0.001 |
| MAP, mm Hg | 88.71 (11.06) | 91.92 (13.11) | 0.114 |
| SLE duration, years | 11.0 (6.25-19.0) | NA | |
| SLEDAI | 2 (0-4) | NA | |
| HCQ | | | |
| Daily dose, mg | 329 (96) | NA | |
| Cumulative Dose, g | 778 (228.1-1606.0) | NA | |
| Therapy duration, years | 5.30 (1.81-11.83) | NA | |
| Daily dose/weight, mg/kg | 5.02 (1.61) | NA | |
| Cumulative dose/weight, g/kg | 10.76 (3.16-25.47) | NA | |
| NP-SLE, n (%) | 19 (27.9) | NA | |
| Central NP-SLE, n (%) | 16 (23.5) | NA | |
| Peripheral NP-SLE, n (%) | 3 (4.4) | NA | |
| Lupus nephritis, n (%) | 18 (26.5) | NA | |
| Anti-phospholipid syndrome, n (%) | 21 (30.9) | NA | |
| Sjogren's syndrome, n (%) | 5 (7.4) | NA | |

Notes: For continuous variables, results are expressed as mean (SD) or median (interquartile range), as appropriate. *Chi-square test, remaining p-values were obtained by Mann-Whitney test.

Abbreviations: BCVA, best corrected visual acuity; HCQ, hydroxychloroquine; IOP, intraocular pressure; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; MAP, mean arterial pressure; NA, not applicable; NP-SLE, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; SLE, systemic lupus erythematosus; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Enhanced depth imaging optical coherence tomography

Comparison of CT between groups in all 13 study locations is depicted in Table 3. CT is generally higher in the control group except in the inferior quadrants, particularly at 1000 and 1500 μm inferior to the fovea. However, these differences did not reach statistical significance. The overall distribution of CT in the four quadrants showed different patterns between groups. The choroid in the superior quadrants is thicker than the inferior choroid in the control group. In the SLE group, this relationship is reversed. Regarding the temporal-nasal relationship, both groups presented a thicker choroid in the temporal quadrants. In addition, a normal progressive decrease in CT from the

center to the periphery was observed in the horizontal meridian for both groups ($p < 0.05$). However, regarding the vertical meridian, this progressive decrease was not observed in the SLE group ($p > 0.05$).

In multivariable regression models, after correcting for gender, age, BMI, MAP, BCVA, IOP, spherical equivalent, axial length and medication, CT in SLE patients was lower in all locations, except for the inferior quadrants (1000 μm and 1500 μm inferior to the fovea) where it was higher (Table 4). However, evidence of a difference was exclusively found in the temporal 1500- μm location (regression coefficient estimate: -26.73; 95% confidence interval: -53.40 to -0.05; $p = 0.050$); however, after applying Bonferroni adjustment for multiple testing, the result was

Table 2 Pharmacological history of the patients by group

| Variables | SLE group (n=68) | Control group (n=50) | p |
|---|------------------|----------------------|-------|
| Systemic steroids | 31 (45.6) | 0 | - |
| Mean daily dose PDN equivalent (SD), mg | 10.1 (60.5) | NA | - |
| Other immunosuppressives | 26 (38.2) | 0 | - |
| Biological agents | 7 (10.3) | 0 | - |
| ACE inhibitor | 10 (14.7) | 3 (6) | 0.136 |
| Angiotensin II receptor antagonist | 8 (11.8) | 3 (6) | 0.351 |
| Beta blocker | 8 (11.8) | 3 (6) | 0.351 |
| Diuretics | 4 (5.9) | 3 (6) | 1.000 |
| Calcium channel blocker | 6 (8.8) | 0 | 0.038 |
| Statins | 10 (14.7) | 17 (34) | 0.014 |
| Nitrates | 0 | 1 (2) | 0.424 |
| Antiplatelet therapy | 17 (25) | 1 (2) | 0.001 |
| Anticoagulant | 12 (17.6) | 0 | 0.002 |
| Thyroid hormones | 7 (10.3) | 1 (2) | 0.136 |
| Selective serotonin reuptake inhibitor | 10 (14.7) | 2 (4) | 0.057 |
| Tricyclic antidepressant | 3 (4.4) | 0 | 0.261 |
| Benzodiazepines | 8 (11.8) | 2 (4) | 0.187 |

Notes: Results are expressed as n (%). p-values were obtained by chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate.

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting-enzyme; NA, not applicable; PDN, prednisone; SLE, systemic lupus erythematosus.

Table 3 Choroidal thickness (μm) at 13 locations by group

| Location | SLE group (n=68) | Control group (n=50) | p |
|----------------------|------------------|----------------------|-------|
| Subfoveal central μm | 282.22 (83.71) | 297.88 (84.65) | 0.320 |
| Temporal 500 μm | 268.66 (75.77) | 291.18 (78.10) | 0.118 |
| Temporal 1000 μm | 261.35 (74.61) | 280.46 (77.41) | 0.179 |
| Temporal 1500 μm | 246.74 (75.18) | 267.46 (81.38) | 0.156 |
| Nasal 500 μm | 267.00 (81.66) | 280.04 (88.56) | 0.411 |
| Nasal 1000 μm | 251.40 (79.36) | 265.62 (85.10) | 0.353 |
| Nasal 1500 μm | 225.90 (75.37) | 243.38 (88.09) | 0.249 |
| Superior 500 μm | 280.75 (86.21) | 292.78 (78.24) | 0.438 |
| Superior 1000 μm | 275.53 (78.20) | 285.40 (81.27) | 0.506 |
| Superior 1500 μm | 274.97 (75.36) | 287.04 (78.82) | 0.401 |
| Inferior 500 μm | 278.82 (87.61) | 279.14 (82.47) | 0.984 |
| Inferior 1000 μm | 280.69 (78.08) | 272.76 (80.48) | 0.591 |
| Inferior 1500 μm | 282.53 (83.79) | 271.46 (79.43) | 0.470 |

Notes: Results are expressed as mean (SD). p-values were obtained by univariable linear regression models.

Abbreviation: SLE, systemic lupus erythematosus.

not statistically significant. Therefore, there is only a tendency for a lower CT in SLE patients (−1.35 to −26.73 μm) in subfoveal, superior, nasal and temporal quadrants and at 500 μm inferior to the fovea and a tendency for higher CT in the 1000 μm and 1500 μm inferior to the fovea (6.48 to 10.44 μm). Independently from the group, age and axial length were negatively associated with CT (there was a mean decrease in CT between 20.63 and 35.62 μm for each 10 additional

years and a mean decrease of 23.90 to 37.85 μm for each additional 1 mm in axial length) in all locations. CT was negatively associated with MAP at 1000 μm nasal, 500 μm and 1000 μm inferior, 500 μm and 1000 μm temporal to the fovea (there was a mean decrease of 1.26 to 1.48 μm for each increase of one mmHg). Finally, CT was negatively associated with BMI at 500 μm, 1000 μm, 1500 μm superior and 1500 μm temporal to the fovea (with a mean decrease of 4.21 to 4.96 μm in the CT for each increase of one kg/m² in BMI).

A multivariable regression analysis was also performed for the SLE group alone (Table 5). Age and axial length maintained a negative association with CT for all locations. Anticoagulants presented a negative association with CT in the subfoveal and 500 μm inferior to the fovea locations (CT was 50.10 and 56.09 μm thinner, respectively, in patients taking anticoagulants). Sjogren's syndrome was associated with a thicker choroid in the 1000 μm superior location (CT was 73.07 μm thicker). Corticotherapy showed a negative association with CT at 1500 μm temporal from the fovea (with a 2.43 μm decrease in CT for each one mg increase of prednisone equivalent). Diuretics also presented a negative association with CT at 1000 μm superior to the fovea (in patients taking diuretics CT was 85.44 μm thinner). Finally, lupus nephritis revealed a negative association with CT at 500 μm, 1000 μm and 1500 μm nasal, 500 μm, 1000 μm

Table 4 Results of choroidal thickness multivariable regression models

| Model | Coefficient estimate | 95% confidence interval | p |
|--|----------------------|-------------------------|--------|
| Dependent variable: CT subfoveal central | | | |
| SLE group | -16.17 | -45.12 to 12.79 | 0.271 |
| Age (years) | -30.28 | -42.01 to -20.15 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -31.45 | -47.99 to -18.18 | <0.001 |
| Dependent variable: CT 500 µm superior | | | |
| SLE group | -14.87 | -42.98 to 13.23 | 0.297 |
| Age (years) | -24.97 | -36.18 to -13.76 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -31.45 | -45.90 to -16.99 | <0.001 |
| Body mass index (Kg/m ²) | -4.96 | -8.62 to -1.30 | 0.008 |
| Dependent variable: CT 1000 µm superior | | | |
| SLE group | -12.93 | -39.23 to 13.375 | 0.332 |
| Age (years) | -25.79 | -36.29 to -15.298 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -31.87 | -45.40 to -18.34 | <0.001 |
| Body mass index (Kg/m ²) | -4.87 | -8.30 to -1.45 | 0.006 |
| Dependent variable: CT 1500 µm superior | | | |
| SLE group | -16.64 | -43.44 to 10.16 | 0.221 |
| Age (years) | -20.63 | -31.32 to -9.94 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -23.90 | -37.68 to -10.118 | 0.001 |
| Body mass index (Kg/m ²) | -4.83 | -8.32 to -1.34 | 0.007 |
| Dependent variable: CT 500 µm nasal | | | |
| SLE group | -13.61 | -42.58 to 15.36 | 0.354 |
| Age (years) | -32.02 | -42.96 to -21.09 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -34.02 | -48.94 to -19.11 | <0.001 |
| Dependent variable: CT 1000 µm nasal | | | |
| SLE group | -13.88 | -40.95 to 13.19 | 0.312 |
| Age (years) | -27.74 | -38.84 to -16.64 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -36.97 | -51.09 to -22.86 | <0.001 |
| MAP (mm Hg) | -1.30 | -2.51 to -0.09 | 0.036 |
| Dependent variable: CT 1500 µm nasal | | | |
| SLE group | -18.00 | -45.02 to 9.02 | 0.190 |
| Age (years) | -32.57 | -42.77 to -22.37 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -34.70 | -48.61 to -20.79 | <0.001 |
| Dependent variable: CT 500 µm temporal | | | |
| SLE group | -21.94 | -48.14 to 4.27 | 0.100 |
| Age (years) | -23.10 | -33.85 to -12.36 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -32.13 | -45.84 to -18.51 | <0.001 |
| MAP (mm Hg) | -1.30 | -2.51 to -0.09 | 0.036 |
| Dependent variable: CT 1000 µm temporal | | | |
| SLE group | -19.98 | -46.09 to 6.14 | 0.132 |
| Age (years) | -21.51 | -32.22 to -10.81 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -29.02 | -42.63 to -15.40 | <0.001 |
| MAP (mm Hg) | -1.30 | -2.51 to -0.09 | 0.036 |
| Dependent variable: CT 1500 µm temporal | | | |
| SLE group | -26.73 | -53.40 to -0.05 | 0.050 |
| Age (years) | -24.63 | -35.27 to -13.98 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -25.04 | -38.76 to -11.33 | <0.001 |
| Body mass index (Kg/m ²) | -4.21 | -7.69 to -0.74 | 0.018 |

(Continued)

Table 4 (Continued).

| Model | Coefficient estimate | 95% confidence interval | p |
|---|----------------------|-------------------------|--------|
| Dependent variable: CT 500 µm inferior | | | |
| SLE group | -1.35 | -30.63 to 27.93 | 0.927 |
| Age (years) | -25.70 | -37.71 to -13.70 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -33.58 | -48.84 to -18.31 | <0.001 |
| MAP (mm Hg) | -1.30 | -2.51 to -0.09 | 0.036 |
| Dependent variable: CT 1000 µm inferior | | | |
| SLE group | 6.48 | -19.16 to 32.11 | 0.618 |
| Age (years) | -28.97 | -39.48 to -18.46 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -35.46 | -48.82 to -22.09 | <0.001 |
| MAP (mm Hg) | -1.26 | -2.41 to -0.12 | 0.031 |
| Dependent variable: CT 1500 µm inferior | | | |
| SLE group | 10.44 | -15.95 to 36.83 | 0.435 |
| Age (years) | -35.62 | -45.58 to -25.66 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -37.85 | -51.43 to -24.26 | <0.001 |

Note: Age: for each 10 years increase.

Abbreviations: CT, choroidal thickness; MAP, mean arterial pressure; SLE, systemic lupus erythematosus. p-values were obtained by linear regression models.

Table 5 Results of choroidal thickness multivariable regression models for SLE group

| Model | Coefficient estimate | 95% confidence interval | P |
|--|----------------------|-------------------------|--------|
| Dependent variable: CT subfoveal central | | | |
| Age (years) | -27.35 | -42.57 to -12.14 | 0.001 |
| Axial length (mm) | -29.81 | -49.13 to -10.48 | 0.003 |
| Anticoagulant | -50.10 | -97.09 to -3.12 | 0.037 |
| Dependent variable: CT 500 µm superior | | | |
| Age (years) | -30.76 | -46.20 to -15.32 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -27.87 | -47.55 to -8.19 | 0.006 |
| Nephritis | -56.55 | -98.17 to -14.92 | 0.009 |
| Dependent variable: CT 1000 µm superior | | | |
| Age (years) | -17.34 | -31.78 to -2.91 | 0.019 |
| Axial length (mm) | -28.07 | -45.17 to -10.96 | 0.002 |
| Nephritis | -40.79 | -78.14 to -3.45 | 0.033 |
| Sjogren | 73.07 | 9.64 to 136.51 | 0.025 |
| Body mass index (Kg/m ²) | -4.99 | -9.64 to -0.34 | 0.036 |
| Diuretics | -85.44 | -158.01 to -12.86 | 0.022 |
| Dependent variable: CT 1500 µm superior | | | |
| Age (years) | -18.08 | -32.99 to -3.17 | 0.018 |
| Axial length (mm) | -22.09 | -40.93 to -3.25 | 0.022 |
| Dependent variable: CT 500 µm nasal | | | |
| Age (years) | -29.04 | -43.58 to -14.50 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -24.83 | -43.36 to -6.30 | 0.009 |
| Nephritis | -58.63 | -97.83 to -19.42 | 0.004 |
| Dependent variable: CT 1000 µm nasal | | | |
| Age (years) | -29.94 | -43.84 to -16.04 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -29.11 | -46.82 to -11.39 | 0.002 |
| Nephritis | -50.67 | -88.14 to -13.20 | 0.009 |

(Continued)

Table 5 (Continued).

| Model | Coefficient estimate | 95% confidence interval | P |
|---|----------------------|-------------------------|--------|
| Dependent variable: CT 1500 µm nasal | | | |
| Age (years) | -27.76 | -40.96 to -14.56 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -27.15 | -43.97 to -10.32 | 0.002 |
| Nephritis | -51.06 | -86.64 to -15.48 | 0.006 |
| Dependent variable: CT 500 µm temporal | | | |
| Age (years) | -23.44 | -37.88 to -9.00 | 0.002 |
| Axial length (mm) | -26.73 | -44.99 to -8.48 | 0.005 |
| Dependent variable: CT 1000 µm temporal | | | |
| Age (years) | -22.79 | -37.11 to -8.48 | 0.002 |
| Axial length (mm) | -24.71 | -42.81 to -6.62 | 0.008 |
| Dependent variable: CT 1500 µm temporal | | | |
| Age (years) | -32.89 | -46.85 to -18.93 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -22.10 | -39.16 to -5.03 | 0.012 |
| Corticosteroids (mg) | -2.44 | -4.38 to -0.50 | 0.015 |
| Dependent variable: CT 500 µm inferior | | | |
| Age (years) | -28.48 | -44.59 to -12.37 | 0.001 |
| Axial length (mm) | -25.68 | -46.14 to -5.21 | 0.015 |
| Anticoagulant | -56.09 | -105.84 to -6.34 | 0.028 |
| Dependent variable: CT 1000 µm inferior | | | |
| Age (years) | -31.52 | -45.58 to -17.46 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -29.87 | -47.65 to -12.10 | 0.001 |
| Dependent variable: CT 1500 µm inferior | | | |
| Age (years) | -35.425 | -49.71 to -21.12 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -29.97 | -48.19 to -11.75 | 0.002 |
| Nephritis | -53.58 | -92.12 to -15.05 | 0.007 |

Note: Age: for each 10 years increase. Corticosteroids dose is expressed in prednisone equivalent (mg).

Abbreviations: CT, choroidal thickness; SLE, systemic lupus erythematosus.

superior and 1500 µm inferior to the fovea (with a mean decrease in CT of 40.79 to 58.63 µm in patients with lupus nephritis). However, apart from axial length and age, after applying Bonferroni corrections, statistical significance was only observed for lupus nephritis in the 500 µm nasal location. CT was not statistically associated with disease duration, MAP, SLEDAI, NP-SLE, anti-phospholipid syndrome or HCQ treatment duration or dosage. However, it is possible to document a constant pattern of CT distribution according to disease duration in SLE patients. In all 13 locations, CT remains stable through the first 20 years of disease and then starts to decrease slightly with time (Figure 2).

Regarding MAP, there is a different CT response between groups. In the control group, there is a reduction of CT with increasing MAP in all locations, showing stabilization for higher MAP-values (greater than

100 mmHg), while CT does not change throughout the whole range of MAP in SLE (eg, see Figure 3 for location 500 µm nasal).

Discussion

The choroid is the tissue with the highest blood flow per unit of weight and plays a key role in the nutrition and homeostasis of the outer layers of the retina.²⁰ On the other hand, it may be a target and reflect the microvasculature damage of systemic vascular pathologies. For example, systemic arterial hypertension has been associated with choroidal thinning,²¹ while diabetes mellitus induces choroidal thickening in an early phase before the development of diabetic retinopathy.²² Coronary heart disease is also associated with a decrease in CT independently of diabetes mellitus or systemic hypertension.²³

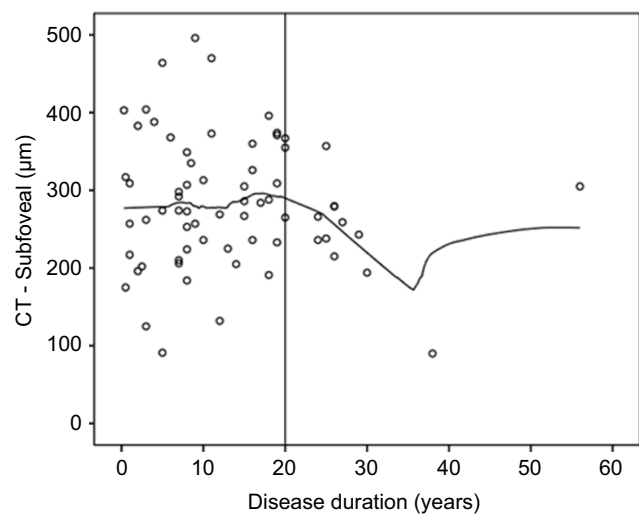


Figure 2 Association between choroidal thickness (CT) and disease duration in the systemic lupus erythematosus group.

In this study, we compared the CT of SLE patients without ophthalmological manifestations with a healthy control group. We observed an overall decrease in the CT of SLE patients in the central subfoveal choroid and the nasal, temporal and superior quadrants. In the inferior quadrants, SLE patients presented a thicker choroid. However, these differences did not reach statistical significance. Moreover, the normal pattern of CT was observed in the control group with a thicker superior quadrant than the inferior and a thicker temporal quadrant than the nasal.^{24,25} In the SLE group, the temporal-nasal relationship was preserved, but the superior-inferior relationship was reversed. In addition, normal progressive decrease of CT from the center to the periphery²⁵ was preserved in the horizontal meridian but lost in the vertical meridian in the SLE group, suggesting a flatter and less reactive choroid.

Previous studies on the CT of SLE presented conflicting results. Altinkaynak et al reported a series of SLE with a statistically significant decrease in CT.¹³ However, this study only included patients in the “inactive” state and only measured the choroid in 3 locations: subfoveally, 1500 μm nasally and 1500 μm temporally from the foveal center. Given the irregularity of the choriocleral border, measuring CT in more locations significantly increases the consistency of the results. Additionally, systemic factors, such as medication, the presence of lupus nephritis, NP-SLE, anti-phospholipid syndrome or other systemic comorbidities, were not included in the analysis. Ferreira et al published a series of SLE patients who had thicker choroids than healthy controls.¹⁴ However, this was a retrospective study performed in patients who performed SD-OCT in the context of a HCQ screening program. Therefore, disease activity status, blood pressure at the time of the examination and SLE-related systemic comorbidities were not included in the analysis. In addition, CT was only measured in the horizontal foveal meridian. Agin et al in a study on juvenile SLE and Braga et al in a study on adult SLE patients described an increase in CT compared to healthy controls. However, none of these studies included multivariable analysis, and the effects of ocular and systemic variables known to influence CT, namely, axial length, spherical equivalent, IOP, blood pressure, BMI or systemic medication, were not taken into consideration in their analysis.^{15,16}

In our study, we included 68 eyes of 68 SLE patients, and only one eye per patient was randomly selected for the study. All patients underwent a complete ophthalmologic evaluation previous to the exam as well as an appointment

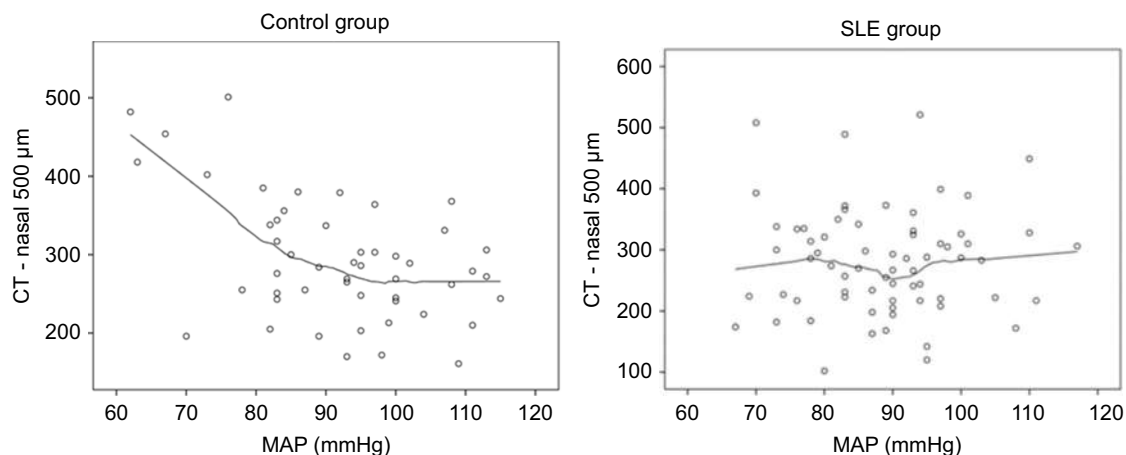


Figure 3 Association between choroidal thickness (CT) and mean arterial pressure (MAP) in the control and systemic lupus erythematosus (SLE) groups.

with an autoimmune disease specialist to assess disease activity and systemic comorbidities. In the multivariable analysis, after correcting for gender, age, BMI, MAP, BCVA, IOP, spherical equivalent, axial length and medication, CT comparison between SLE and controls showed that CT was lower in the SLE group for all locations, except in the inferior 1000 and 1500 μm locations. CT was also negatively associated with age and axial length independently from the group, which is consistent with the literature.^{26–29} In some locations, there was a negative association between MAP and CT, which is consistent with previous studies.^{30,31} A higher BMI was also associated with a reduction in CT in some of the locations, and this relation was previously reported.^{32,33}

In the multivariable regression analysis for the SLE group alone, in addition to age and axial length, anticoagulants presented a negative association with CT in some locations. This association may represent a subset of SLE patients in whom the ischemic and atrophic process of the choroidal vasculature is more advanced. The subgroup of SLE patients with Sjogren's syndrome presented a thicker choroid in the 1000 μm superior location. This finding was not described previously; however, it should be interpreted with caution since only five patients in our sample had the diagnosis of secondary Sjogren's syndrome. Unlike Altinkaynak et al, we did not find a significant relation between choroidal thickness and disease duration.¹³ However, when we analyze the scatter plot for disease duration, there seems to be a tendency for CT reduction after 20 years of disease. Finally, biopsy-proven lupus nephritis revealed a significant negative association with CT in some of the locations. Subtle changes in choroidal circulation in SLE patients with nephropathy and no other signs of ophthalmic involvement was previously demonstrated with indocyanine green angiography.^{8,34} However, to our knowledge, this is the first study to demonstrate a reduction of CT with SD-OCT in patients with lupus nephritis. This interesting finding is of utmost importance as it may reflect the burden of systemic microvascular damage, particularly at the renal vasculature. The relation between the duration or cumulative dosage of HCQ and CT has provided inconsistent results in previous publications.^{14,35} In our study, we did not observe a significant association between HCQ treatment duration or cumulative dosage and CT.

Histopathology studies of the choroid in SLE patients have demonstrated mononuclear inflammatory cells within the choroid, reflecting choroidal vasculitis as well as

immunoglobulin and complement deposition in the choroidal vasculature.^{6,36} Consequently, choroidal blood supply is compromised, leading to choroidal thinning. Chronic ischemia induces long-term atrophy of choroidal stromal, which also leads to choroidal thinning.³⁷ These physiopathologic events may justify the decrease in CT of SLE patients and the loss of the normal topographic CT distribution observed in our study. This decrease in CT was more obvious in patients taking anticoagulants and patients with biopsy-proven lupus nephritis. In these subsets of patients, the prothrombotic and inflammatory state of repeated flares and long-term disease results in a prolonged insult to choroidal vasculature that ultimately leads to choroidal atrophy. As a matter of fact, patients with lupus nephritis present a significantly increased risk of carotid atherosclerotic plaques, myocardial infarction and cardiovascular disease mortality than nonnephritis SLE patients and healthy controls.^{38,39}

The results of this study also point to a defective vascular autoregulation in the choroid of SLE patients. Choroidal blood flow (BF) is a function of perfusion pressure (PP) and vascular radius (r): $\text{BF} = \text{PP}/r$. PP subsequently depends on arterial blood pressure and IOP.⁴⁰ The main resistance to choroidal BF is located in choroidal arterioles. As stated before, choroidal BF is higher than that noted in most tissues with estimates ranging from 500 to 2000 ml/min/100 g tissue.^{41,42} Several studies suggest the existence of autoregulation in choroidal BF, which offsets fluctuations in blood pressure and IOP.^{43–45} Some of the proposed vasoregulatory mechanisms include nitric oxide, endothelins, prostaglandins and the autonomic nervous system.^{46–50} In our study, CT decreased with increasing MAP in healthy controls. On the other hand, CT in SLE patients remained unchanged throughout the entire range of MAP in the 13 studied locations. This behavior is probably related to defective mechanisms of blood flow regulation in response to changes in ocular perfusion pressure. In fact, autonomic dysfunction has been largely demonstrated in SLE patients, even in patients without manifest peripheral neuropathy, and there seems to be no relationship with disease duration, disease activity or disease damage.⁵¹ Moreover, a high rate of endothelial dysfunction and vascular stiffness has been reported in patients with early SLE, even without cardiovascular risk factors and disease.⁵²

Our study has some limitations. First, CT measurements were manually obtained. Nevertheless, this manual technique has proven to have high intraobserver and

interobserver reproducibility.⁵³ Second, hydration status, which may affect the CT, was not taken into account. To minimize this issue, we managed to decrease any circadian variability by performing all measurements at the same time of the day and in the same environment.

Conclusion

In summary, this study using SD-OCT to evaluate the choroid in SLE has the largest sample in the literature and was the first to evaluate the effect of systemic comorbidities in the CT of SLE patients. We documented a generalized thinning of the choroid in SLE patients, except in the inferior quadrants. This pattern is associated with a loss of normal CT topographic distribution in these patients. Moreover, a significant decrease in CT was observed in SLE patients taking anticoagulants and those with lupus nephritis. A different response of CT to variations in MAP was also observed in SLE patients compared to healthy controls. These results probably reflect existing atrophy of choroidal tissue as well as defective vascular autoregulatory mechanisms. These findings may contribute to a better understanding of the pathogenesis of SLE choroidopathy and its associations with systemic vasculopathy. Further studies, with a longitudinal design and Doppler blood flow analysis may contribute to a better understanding of our findings and the alterations occurring in the choroid as the disease progresses.

Acknowledgments

The content of this manuscript was accepted for oral presentation at the 19th EURETINA Congress in Paris in September 2019. A grant for this study was given by José de Mello Saúde – Hospital CUF Descobertas. The authors have no commercial associations.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Bugala K, Mazurek A, Gryga K, et al. Influence of autoimmunity and inflammation on endothelial function and thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2018. doi:10.1007/s10067-018-4104-4
- Taraborelli M, Sciatti E, Bonadei I, et al. Endothelial dysfunction in early systemic lupus erythematosus patients and controls without previous cardiovascular events. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017. doi:10.1002/acr.23495
- Alam MM, Das P, Ghosh P, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2015;59(2):155–161.
- Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018. doi:10.1097/BOR.0000000000000528
- Silpa-Archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):135–141. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306629
- Dias-Santos A, Proença RP, Tavares Ferreira J, et al. The role of ophthalmic imaging in central nervous system degeneration in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2018;617–624. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.011
- Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Dis*. 2012;1:1. doi:10.1155/2012/290898
- Baglio V, Gharbiya M, Balacco-Gabrieli C, et al. Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus with or without nephropathy. *J Nephrol*. 2011;24(4):522–529. doi:10.5301/JN.2011.6244
- Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496–500. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032
- Wood A, Binns A, Margrain T, et al. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.021
- Tan KA, Gupta P, Agarwal A, et al. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol*. 2016. doi:10.1016/j.survophthal.2016.02.007
- Dias-Santos A, Ferreira J, Abegão Pinto L, et al. Choroidal thickness in nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy: a study with optical coherence tomography. *Neuro-Ophthalmology*. 2014;38:4. doi:10.3109/01658107.2014.926943
- Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;1–7. doi:10.3109/09273948.2015.1006790
- Ferreira CS, Beato J, Falcão MS, Brandão E, Falcão-Reis FCÂ. Choroidal thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina*. 2017;37(3):529–535. doi:10.1097/IAE.0000000000001193
- Braga J, Rothwell R, Oliveira M, et al. Choroid thickness profile in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2019. doi:10.1177/0961203319828525
- Ağın A, Kadayıfçılar S, Sönmez HE, et al. Evaluation of choroidal thickness, choroidal vascularity index and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019. doi:10.1177/0961203318814196
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997. doi:10.1002/art.1780400928
- Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386–1394. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992. doi:10.1002/art.1780350606
- Alm ABA. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*. 1973;15:15–29. doi:10.1016/0014-4835(73)90185-1
- Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2015. doi:10.5301/ejo.5000675
- Tavares Ferreira J, Vicente A, Proença R, et al. Choroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Retina*. 2018. doi:10.1097/IAE.0000000000001582

23. Ahmad M, Kaszubski PA, Cobbs L, Reynolds H, Smith RT. Choroidal thickness in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2017. doi:10.1371/journal.pone.0175691
24. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, et al. Three-dimensional 1060-nm OCT: choroidal thickness maps in normal subjects and improved posterior segment visualization in cataract patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010. doi:10.1167/iovs.10-5196
25. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects RID F-2586-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010. doi:10.1167/iovs.09-4383
26. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2016. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.008
27. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, et al. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011. doi:10.1167/iovs.11-8046
28. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011. doi:10.1167/iovs.11-8108
29. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology*. 2012. doi:10.1016/j.ophtha.2012.06.065
30. Alm A. The effect of sympathetic stimulation on blood flow through the uvea, retina and optic nerve in monkeys (*Macaca irus*). *Exp Eye Res*. 1977. doi:10.1016/0014-4835(77)90241-X
31. Alm A, Bill A. The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. *Acta Physiol Scand*. 1973. doi:10.1111/j.1748-1716.1973.tb05436.x
32. Öner Rİ, Karadağ AS. Evaluation of choroidal perfusion changes in obese patients: ocular effects of insulin resistance. *Arq Bras Oftalmol*. 2018;81(6):461–465.
33. Yilmaz I, Ozkaya A, Kocamaz M, et al. Correlation of choroidal thickness and body mass index. *Retina*. 2015. doi:10.1097/IAE.0000000000000582
34. Gharbiya M, Pecci G, Baglio V, Gargiulo A, Allievi F, Balacco-Gabrieli C. Indocyanine green angiographic findings for patients with systemic lupus erythematosus nephropathy. *Retina*. 2006;26(2):159–164. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467671>.
35. Ahn SJ, Ryu SJ, Joung JY, Lee BR. Choroidal thinning associated with hydroxychloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2017. doi:10.1016/j.ajo.2017.08.022
36. Nag TC, Wadhwa S. Histopathological changes in the eyes in systemic lupus erythematosus: an electron microscope and immunohistochemical study. *Histol Histopathol*. 2005. doi:10.14670/HH-20.373
37. Nag TC, Wadhwa S. Vascular changes of the retina and choroid in systemic lupus erythematosus: pathology and pathogenesis. *Curr Neurovasc Res*. 2006. doi:10.2174/156720206776875821
38. Hermansen ML, Lindhardtsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. The risk of cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a Danish nationwide population-based cohort study. *Rheumatol*. 2017. doi:10.1093/rheumatology/kew475
39. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. - A matter of renal involvement: case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS One*. 2017. doi:10.1371/journal.pone.0174572
40. Riva CE, Alm A, Pournaras C. Ocular Circulation. In: Levin LA, Nilsson SFE, Ver HJ, Wu SM, Kaufman PL, Alm A, editors. *Adler's Physiology of the Eye*. 11th ed. Edingburg: Saunders/Elsevier; 2011:243–273.
41. Yu DY, Alder VA, Cringle SJ, Brown MJ. Choroidal blood flow measured in the dog eye in vivo and in vitro by local hydrogen clearance polarography: validation of a technique and response to raised intraocular pressure. *Exp Eye Res*. 1988. doi:10.1016/S0014-4835(88)80021-6
42. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev*. 1975. doi:10.1152/physrev.1975.55.3.383
43. Polska E, Simader C, Weigert G, et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3768–3774. doi:10.1167/iovs.07-0307
44. Riva CE, Titzte P, Hero M, Petrig BL. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(9):1752–1760.
45. Riva CE, Titzte P, Hero M, Movaffagh A, Petrig BL. Choroidal blood flow during isometric exercises. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(11):2338–2343.
46. Simader C, Lung S, Weigert G, et al. Role of NO in the control of choroidal blood flow during a decrease in ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009. doi:10.1167/iovs.07-1614
47. Schmetterer L, Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2001. doi:10.1016/S1350-9462(01)00014-3
48. Kiel JW. Endothelin modulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Exp Eye Res*. 2000. doi:10.1006/exer.2000.0911
49. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Chatterjee T, Varma DR, Aranda JV. Ibuprofen enhances retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn piglets. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(6):1799–1807.
50. Steinle JJ, Krizsan-Agbas D, Smith PG. Regional regulation of choroidal blood flow by autonomic innervation in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000. doi:10.1152/ajpregu.2000.279.1.R202
51. Shalimar HR, Deepak KK, Bhatia M, Aggarwal P, Pandey RM. Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2006. doi:10.1007/s00296-005-0093-0
52. Taraborelli M, Sciatti E, Bonadei I, et al. Endothelial dysfunction in early systemic lupus erythematosus patients and controls without previous cardiovascular events. *Arthritis Care Res*. 2018. doi:10.1002/acr.23495
53. Shao L, Xu L, Chen CX, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013. doi:10.1167/iovs.12-10351

Clinical Ophthalmology

Publish your work in this journal

Clinical Ophthalmology is an international, peer-reviewed journal covering all subspecialties within ophthalmology. Key topics include: Optometry; Visual science; Pharmacology and drug therapy in eye diseases; Basic Sciences; Primary and Secondary eye care; Patient Safety and Quality of Care Improvements. This journal is indexed on PubMed

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/clinical-ophthalmology-journal>

Dovepress

Central and CAS, and is the official journal of The Society of Clinical Ophthalmology (SCO). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

PAPER

Ocular involvement in systemic lupus erythematosus patients: a paradigm shift based on the experience of a tertiary referral center

A Dias-Santos^{1,2,3} , J Tavares Ferreira^{1,2,3}, S Pinheiro⁴, JP Cunha^{1,3}, M Alves⁵, AL Papoila^{3,5,6}, M Francisca Moraes-Fontes^{3,7,8}  and R Proença^{9,10}

¹Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; ²Department of Ophthalmology, Hospital CUF Descobertas, Lisbon, Portugal; ³NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal; ⁴Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/Serviço Medicina 3, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; ⁵Epidemiology and Statistics Unit, Research Center, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; ⁶CEAUL (Center of Statistics and Applications), Lisbon University, Lisbon, Portugal; ⁷Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/Serviço de Medicina 7.2, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; ⁸Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal; ⁹Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; and ¹⁰Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

Objective: To evaluate ocular involvement in a cohort of systemic lupus erythematosus (SLE) patients of a tertiary referral center and to compare the results with the existing literature. **Methods:** Patients underwent a complete ophthalmological evaluation, including visual acuity, slit-lamp examination, fluorescein staining, Schirmer-I test, Goldmann applanation tonometry, funduscopy, 10-2 automated threshold visual fields, fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography to screen for hydroxychloroquine (HCQ) macular toxicity. **Results:** A total of 161 patients (16 men and 145 women) were enrolled in this study. The mean age was 47.6 years and the mean disease duration was 11.5 years. Fifty patients (31.1%) had at least one ocular manifestation of SLE. The most frequent manifestation was dry eye syndrome (12.4%), immediately followed by cataracts (11.2%) and HCQ macular toxicity (11.2%). Among patients with HCQ maculopathy, two presented with an atypical spectral-domain optical coherence tomography pattern. Five patients (3.1%) presented with glaucoma, two patients (1.2%) presented with SLE retinopathy while only one presented with lupus choroidopathy (0.6%). **Conclusions:** Compared with previous studies, we conclude there has been a significant reduction in disease-related ocular complications, particularly those associated with poor systemic disease control. On the other hand, drug and age-related complications are assuming a prominent role in the ophthalmic care of these patients. *Lupus* (2020) 0, 1–7.

Key words: Glucocorticoids; hydroxychloroquine; maculopathy; ocular manifestations; systemic lupus erythematosus

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune connective tissue disease that can involve any organ system. Ocular involvement occurs in approximately one third of SLE patients and virtually any ocular structure can be affected. Keratoconjunctivitis sicca is the most frequent ophthalmic complication, affecting nearly 33%,

frequently associated with secondary Sjogren's syndrome.¹ Posterior segment involvement, namely lupus retinopathy, choroidopathy and optic neuropathy is particularly concerning given their potential for a devastating impact on visual prognosis and their relation with poor systemic disease control.² According to most reports, lupus retinopathy is the second most common ocular manifestation with an incidence that may reach 29%.³ However, over the last few years we have been entering a new era in the treatment of SLE. Biologic agents have entered the therapeutic armamentarium, and anti-malarials, particularly hydroxychloroquine (HCQ), have been introduced as long-term maintenance therapy to almost every patient early in the course

Correspondence to: Arnaldo Dias-Santos, Serviço de Oftalmologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Alameda de Santo António dos Capuchos, Lisboa, 1169-050, Portugal.

Email: arnaldomiguelsantos@gmail.com

Received 23 October 2019; accepted 8 January 2020

of the disease.⁴ Consequently, there has been a significant improvement in systemic disease control, a reduction in lupus flares, with a marked decrease in morbidity and mortality. As a result of these advances, changes in ophthalmic manifestations are expected, with a reduction in disease-related complications and an increase in age-related complications as well as an increase in drug-related ocular toxicity.

The objective of this study was to evaluate ocular involvement in a cohort of SLE patients of a tertiary referral center and to compare the results with the existing literature.

Materials and methods

This prospective study was conducted at the Ophthalmology Department of Central Lisbon Hospital and University Center between July 2017 and July 2019. SLE patients were sent for ophthalmological evaluation by the Autoimmune Disease Unit of the hospital, which is a tertiary referral center for SLE. All patients fulfilled the updated American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of SLE.⁵ Patients underwent a complete ophthalmological evaluation that included best corrected visual acuity, slit-lamp examination, Goldmann applanation tonometry, Schirmer-I test with topical anesthesia, fluorescein staining and funduscopy under pharmacological mydriasis. In patients currently or previously medicated with HCQ, 10-2 automated threshold visual fields, fundus autofluorescence (FAF) and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) were performed to screen for macular toxicity. To those in whom macular toxicity was suspected based on the above-mentioned examinations, multifocal electroretinogram (mfERG) was also performed. Toxicity diagnosis required an abnormal visual field examination confirmed by at least one of the above-mentioned objective examinations, according to the American Academy of Ophthalmology guidelines.⁶ Patients were then divided in two groups according to the presence or absence of HCQ maculopathy and a comparison of the clinical characteristics between groups was performed. This study was approved by our Institutional Ethics Committee and written informed consent was obtained from all participants. The tenets of the Declaration of Helsinki were followed.

Statistical analysis

Qualitative data were presented as frequencies (percentages) and quantitative data as means (standard deviation). Prevalence was presented with 95% confidence intervals. Normality of the variables was verified using the Shapiro–Wilk test and the difference between groups was tested by chi-square and the Student's *t*-test. A level of significance $\alpha = 0.05$ was considered. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) and OpenEpi (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version www.OpenEpi.com, updated 06/04/2013, accessed 22/10/2019).

Results

A total of 161 patients (16 [9.9%] men and 145 [90.1%] women) were enrolled in this study. The mean age was 47.6 (standard deviation: 13.4) years and the mean disease duration was 11.5 (standard deviation: 5.1) years. Sixty-six patients (41.0%) had at least one sign of ophthalmic disease; however, when we considered only those manifestations directly related to the disease or its therapy (dry eye syndrome, cataracts, HCQ toxicity, glaucoma, lupus retinopathy or choroidopathy and uveitis), this number dropped to 50 patients (31.1%). Among ophthalmic manifestations, the most frequent was dry eye syndrome, followed by cataracts or previous cataract surgery (Table 1). Regarding medication with HCQ, 130 (80.7%) patients were currently medicated with this drug, 27 (16.8%) had been treated with it previously but had discontinued and four (2.5%) patients were treatment naïve at the time of the evaluation. Eighteen (11.2%) patients met the criteria for HCQ macular toxicity. Among the patients with HCQ maculopathy, one patient had classic bull's eye maculopathy (Figure 1), one had cystoid macular degeneration (Figure 2) and one had pigment epithelial detachment, which spontaneously resolved 6 months after discontinuing the drug (Figure 3). The remaining 15 patients had classic parafoveal photoreceptor layer thinning with corresponding visual field defects (Figure 4). Only the patient with bull's eye maculopathy complained of decreased visual acuity, the remaining were asymptomatic.

In Table 2 we compare SLE patients with and without HCQ maculopathy. Patients with macular toxicity were significantly older than those without this complication ($p=0.014$). Additionally, there was a statistically significant difference between these two groups regarding HCQ cumulative dosage ($p<0.001$) and treatment time ($p<0.001$), which were higher in the group with macular toxicity. HCQ was discontinued in all patients meeting the

criteria of macular toxicity. Good systemic disease control allowed, in most cases, a simple withdrawal of HCQ. In only two cases was azathioprine dosage increased in order to solve disease exacerbation.

Discussion

In this study, which included 161 SLE patients, disease-related ocular manifestations were present in 31.1% of patients, a proportion that is in line with previous studies.^{7,8} However, the relative frequency of each ophthalmic manifestation has changed compared with past studies. There has been an increase in drug and age-related manifestations and a decrease in disease-related ocular complications, particularly those directly linked to systemic disease activity. To our knowledge, this is the first epidemiologic study on ophthalmic manifestations of SLE performed in Portugal.

Dry eye syndrome was the most common form of ocular involvement in this cohort, with a prevalence of 12.4%, which is in line with previous reports.^{9,7} However, the proportion of patients with lupus retinopathy has significantly decreased compared with past studies. It was previously reported as the second most common ocular complication, with a prevalence of 7–29%.¹⁰ In our study, only 1.2% of patients presented with this

Table 1 Prevalence of ocular disease in SLE patients

| Ocular abnormalities | Frequency | % (95% confidence interval) |
|--|-----------|-----------------------------|
| Dry eye syndrome | 20 | 12.4 (8.2–18.4) |
| Cataract or previous cataract surgery | 18 | 11.2 (7.2–17.0) |
| Hydroxychloroquine retinopathy | 18 | 11.2 (7.2–17.0) |
| High myopia | 7 | 4.3 (2.1–8.7) |
| Glaucoma | 5 | 3.1 (1.3–7.1) |
| Amblyopia | 4 | 2.5 (1.0–6.2) |
| Strabismus | 3 | 1.9 (0.6–5.3) |
| Lupus retinopathy | 2 | 1.2 (0.3–4.4) |
| Macular epiretinal membrane | 2 | 1.2 (0.3–4.4) |
| Lupus choroidopathy | 1 | 0.6 (0.1–3.4) |
| Pterygium | 1 | 0.6 (0.1–3.4) |
| Conjunctival intraepithelial neoplasia | 1 | 0.6 (0.1–3.4) |
| Anterior uveitis | 1 | 0.6 (0.1–3.4) |
| Fuchs endothelial dystrophy | 1 | 0.6 (0.1–3.4) |
| Bilateral Coloboma | 1 | 0.6 (0.1–3.4) |
| Choroidal nevus | 1 | 0.6 (0.1–3.4) |

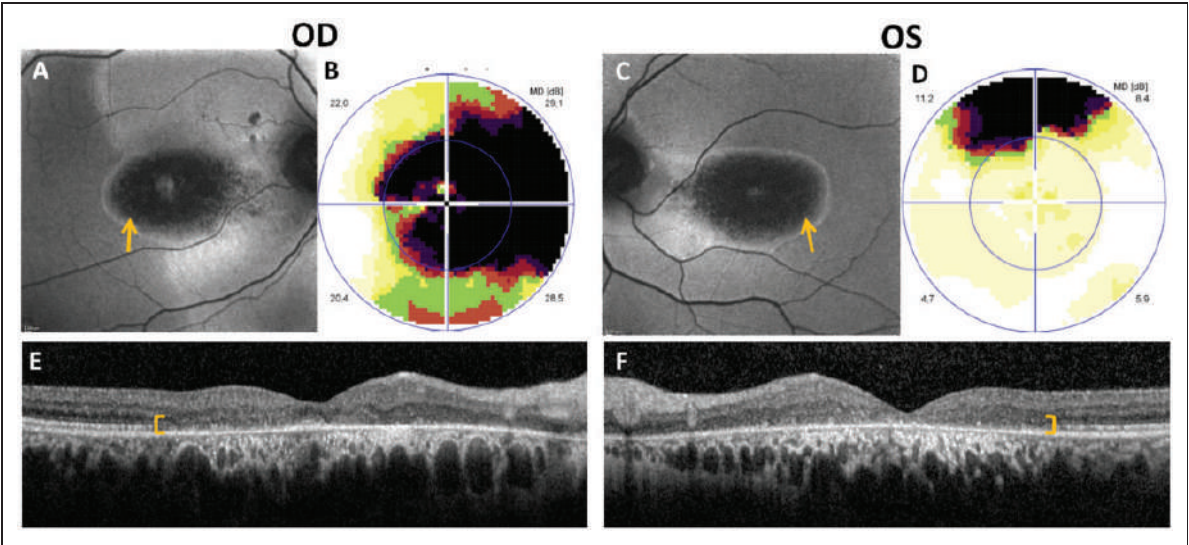


Figure 1 Fundus autofluorescence (A and C), macular visual field results (B and D) and spectral-domain optical coherence tomography (E and F) of a 42-year-old male patient with bull's eye maculopathy. Yellow arrows point out the central ring of reduced autofluorescence, corresponding to advanced retinal pigment epithelium loss. The yellow marks on optical coherence tomography images highlight the central area of outer retinal damage, with marked disruption of photoreceptors and retinal pigment epithelium layers.

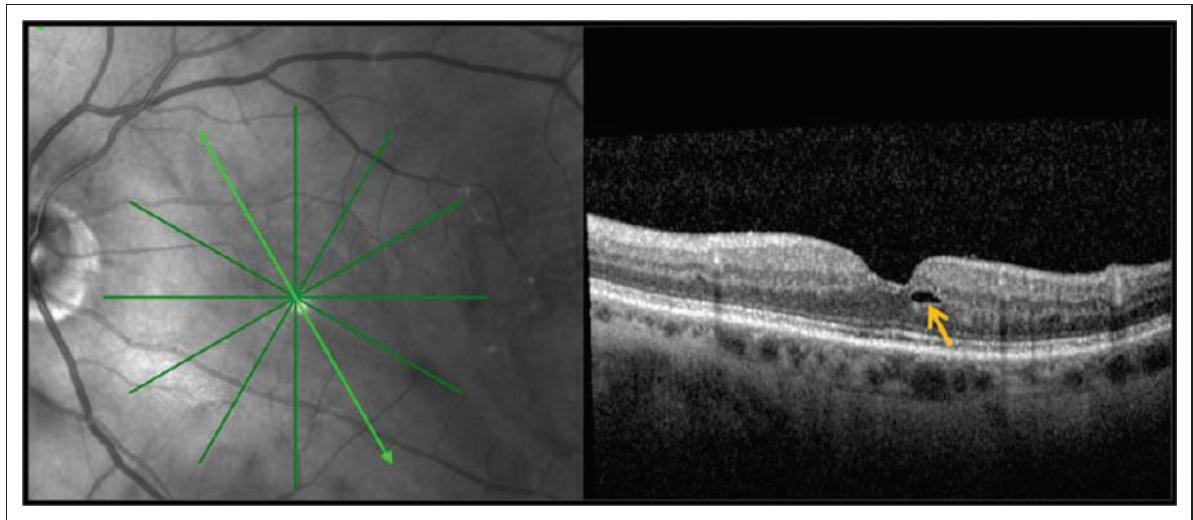


Figure 2 Spectral-domain optical coherence tomography of a 69-year-old patient with unilateral macular cystoid degeneration (yellow arrow).

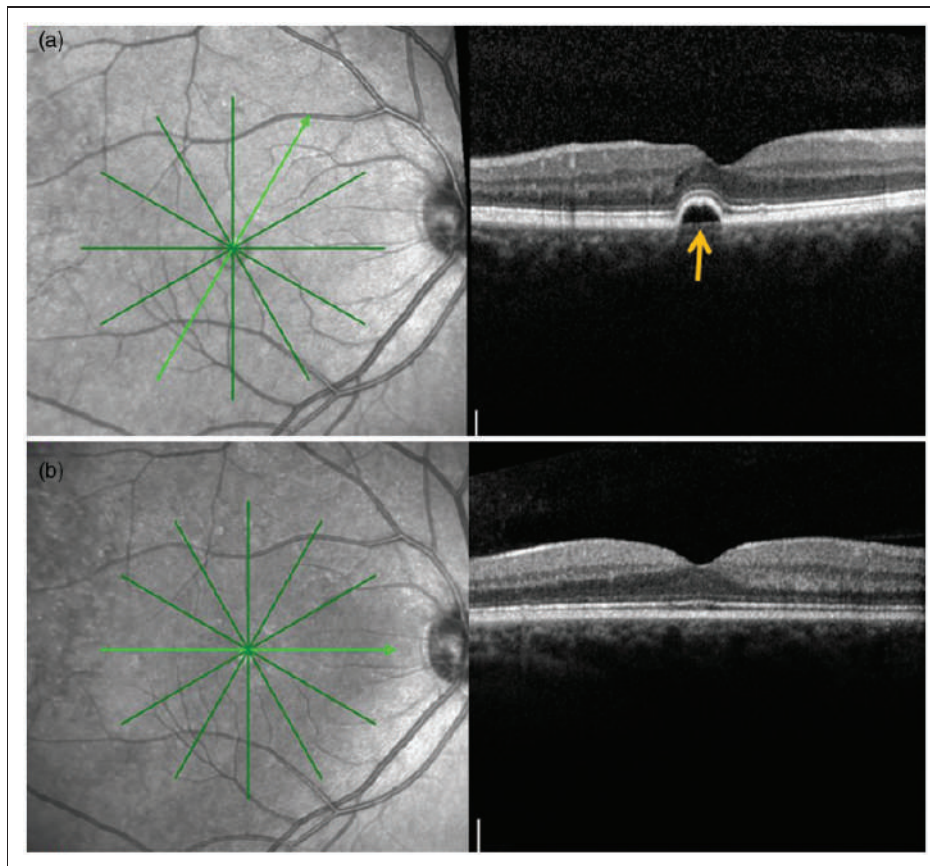


Figure 3 Spectral-domain optical coherence tomography of a 48-year-old female on hydroxychloroquine therapy for 20 years showing unilateral pigment epithelial detachment (a) (yellow arrow). Six months after stopping the drug, the pigment epithelial detachment resolved spontaneously (b).

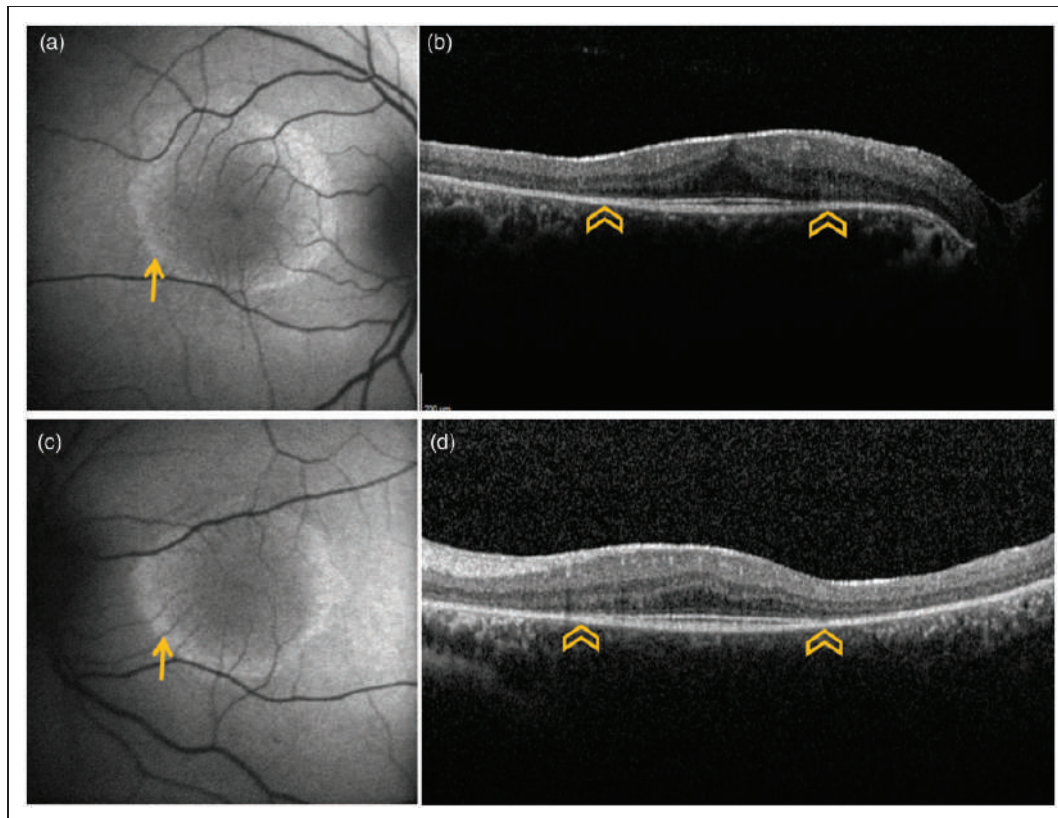


Figure 4 Fundus autofluorescence (a and c) and spectral-domain optical coherence tomography (b and d) of a 45-year-old female treated with hydroxychloroquine for 16 years. The arrows point out an area of increased autofluorescence in a bull's eye pattern. The arrow heads in the optical coherence tomography images delineate the paracentral thinning of the photoreceptors' layer.

Table 2 Comparison between SLE patients with and without hydroxychloroquine macular toxicity

| Variables | With macular toxicity (n = 18) | Without macular toxicity (n = 143) | p-value |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------|
| Age (years) | 54.9 (11.2) | 46.7 (13.4) | 0.014 |
| Male/female ratio | 1/9 | 1/10.4 | 0.860* |
| HCQ cumulative dosage (g) | 2130.1 (1341.6) | 939 (893.5) | <0.001 |
| HCQ treatment time (years) | 14.7 (9.6) | 6.9 (6.4) | <0.001 |

Results are expressed as mean (standard deviation), except for male/female ratio. *Chi-square test, remaining p-values were obtained by Student's t-test.

HCQ = hydroxychloroquine.

complication. Lupus retinopathy is a potentially sight-threatening complication that may manifest as retinal microangiopathy, retinal vasculitis or severe arterial or venous vaso-occlusion.² Lupus choroidopathy is another sight-threatening manifestation that can occur in isolation or associated with lupus retinopathy. It may present with single or multiple areas of serous retinal detachment, retinal pigment epitheliopathy, retinal pigment epithelium (RPE) detachment, choroidal ischemia or effusion.^{11,8} In our cohort, it was observed in

0.6% of the patients, which also represents a slight decrease compared with previous studies.^{11,2} Moreover, lupus retinopathy and choroidopathy reflect high systemic disease activity and significantly correlate with central nervous system lupus and renal involvement, being a negative prognostic marker for survival.^{12,13} Over the last decade, significant improvements in the medical management of SLE have occurred, which have led to better systemic disease control as well as to a reduction in morbidity and mortality. The significant

reduction in lupus retinopathy and choroidopathy is a direct consequence of the improvement in the standard of care of SLE.

Antimalarials, particularly HCQ, are nowadays the cornerstone of SLE medical therapy. Chronic medication with HCQ has proven beneficial in reducing lupus flares, end-organ damage and increasing survival rates in these patients.^{14,15} However, this benefit comes with a cost. Earlier studies reported an HCQ toxicity prevalence of 0–4%.¹⁶ However, the widespread use of these drugs for longer periods, with higher cumulative dosages and improvements in the screening strategy over recent years, have led to an increase in these estimates to 7.5–13.1%.^{17,18} In our study, 11.2% of patients presented with HCQ macular toxicity, which is consistent with these later studies. The subgroup of patients with HCQ toxicity was a high-risk group, with a mean treatment time of approximately 15 years and a cumulative dosage of approximately 2130 g. The pattern of HCQ retinal toxicity in clinical practice has also changed. In the past, the typical clinical picture was the classic bull's eye maculopathy with a paracentral ring scotoma, as a consequence of a paracentral ring of RPE atrophy. These defects were irreversible and often progressive, even after discontinuing the drug.¹⁹ Nowadays, modern screening methods, including SD-OCT, macular automated threshold visual fields, FAF, and mfERG, allow us to detect early paracentral photoreceptor damage, before the RPE affection takes place.⁶ Atypical patterns of maculopathy, such as cystoid macular degeneration or RPE detachment, like those observed in our cohort, have already been described.^{20,21}

Another interesting finding in our study was the relative increase in the diagnosis of cataracts and glaucoma (11.2% and 3.1% respectively). These numbers supersede those of earlier literature but are consistent with a more recent study, by Carli *et al.* that reported cataracts in 29% of patients and glaucoma in 3% of cases.^{7,22} This tendency for an increase in the diagnosis of cataracts and glaucoma in SLE patients is related to chronic corticosteroid therapy, as there is an association between cumulative corticosteroid dosage and the incidence of these complications.²² Age is another important risk factor for both glaucoma and cataracts. Given the significant improvements in medical management of SLE, these patients tend to live longer and thus additionally suffer the effects of age-related ophthalmic diseases.

In conclusion, there has been a paradigm shift in ocular involvement in SLE patients. We observed a significant reduction in ophthalmic complications

directly related to systemic disease activity, particularly lupus retinopathy. On the other hand, there has been an increase in drug and age-related ocular complications, such as HCQ maculopathy, cataracts and glaucoma. These phenomena are a consequence of improvements in the treatment of SLE and the associated increase in life expectancy of these patients. These results highlight the importance of regular ophthalmic screening, even in asymptomatic and systemically controlled SLE patients.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was funded by the José de Mello Saúde – Hospital CUF Descobertas.

ORCID iDs

A Dias-Santos  <https://orcid.org/0000-0003-3295-360X>

M Francisca Moraes-Fontes  <https://orcid.org/0000-0002-8917-6592>

References

- 1 Jensen J, Bergem H, Gilboe I, Husby G, Axéll T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 317–322.
- 2 Dias-Santos A, Proença RP, Tavares Ferreira J, *et al.* The role of ophthalmic imaging in central nervous system degeneration in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 617–624.
- 3 Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 512–518.
- 4 Tang C, Godfrey T, Stawell R, Nikpour M. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. *Intern Med J* 2012; 42: 968–78.
- 5 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- 6 Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016; 123: 1386–1394.
- 7 El-Shereef RR, Mohamed AS, Hamdy L. Ocular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1637–1642.


- 8 Silpa-Archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 135–141.
- 9 Pasoto SG, Martins VA de O, Bonfa E. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: links and risks. *Open Access Rheumatol Res Rev* 2019; 29: 33–45.
- 10 Conigliaro P, Cesareo M, Chimenti MS, et al. Take a look at the eyes in Systemic Lupus Erythematosus: A novel point of view. *Autoimmun Rev* 2019; 247–254.
- 11 Nguyen QD, Uy HS, Akpek EK, Harper SL, Zacks DN, Foster CS. Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 288–298.
- 12 Stafford-Brady FJ, Urowitz MB, Gladman DD, Easterbrook M. Lupus retinopathy. Patterns, associations, and prognosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1105–1110.
- 13 Jabs DA, Fine SL, Hochberg MC, Newman SA, Heiner GG, Stevens MB. Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 558–563.
- 14 Durcan L, Petri M. Immunomodulators in SLE: clinical evidence and immunologic actions. *J Autoimmun* 2016; 74: 73–84.
- 15 Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 855–862.
- 16 Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415–422.
- 17 Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1453–1460.
- 18 Palma Sánchez D, Rubio Velazquez E, Soro Marín S. Retinal toxicity due to antimalarials: frequency and risk factors. *Reumatol Clin* 2013; 9: 259–262.
- 19 Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1105–1112.
- 20 Kellner S, Weinitz S, Farmand G, Kellner U. Cystoid macular oedema and epiretinal membrane formation during progression of chloroquine retinopathy after drug cessation. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 200–206.
- 21 Lee WJ, Ko MK, Lee BR. Hydroxychloroquine retinopathy combined with retinal pigment epithelium detachment. *Cutan Ocul Toxicol* 2012; 31: 144–147.
- 22 Carli L, Tani C, Querci F, et al. Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1071–1073.

ORIGINAL ARTICLE

Open Access



Neurodegeneration in systemic lupus erythematosus: layer by layer retinal study using optical coherence tomography

Arnaldo Dias-Santos^{1,2,3,11*} , Joana Tavares Ferreira^{1,2,3}, Sofia Pinheiro⁴, João Paulo Cunha^{1,3}, Marta Alves^{5,6}, Ana L. Papoila^{3,5,6}, Maria Francisca Moraes-Fontes^{3,7,8} and Rui Proença^{9,10}

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, autoimmune and multisystemic disease. Recent studies with functional and structural magnetic resonance imaging and cognitive tests report an unexpectedly high frequency of central nervous system involvement, even in patients with asymptomatic SLE. The purpose of this study was to identify early signs of retinal neurodegeneration by comparing the thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and all macular layers between patients with SLE without ophthalmologic manifestations and healthy controls. The effect of disease duration and systemic comorbidities was also studied.

Methods: Cross-sectional study, in which all participants underwent a complete ophthalmologic evaluation including retinal segmentation analysis with spectral domain-optical coherence tomography. Patients with SLE also received a detailed autoimmune disease specialist evaluation to assess the disease activity state and systemic involvement. For pRNFL thickness, the global and six peripapillary sectors were determined. Each macular layer thickness was determined in the nine Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) subfields. A multiple linear regression analysis was performed to control for the effect of potential demographic, ophthalmic and systemic confounders. A second multivariable analysis, including patients with SLE only, was performed to assess the effect of disease-specific variables on the outcome measures.

Results: Sixty-eight eyes of 68 patients with SLE and 50 eyes of 50 healthy controls were considered. The pRNFL was significantly thinner in the SLE group globally ($p = 0.026$) and in the temporal superior ($p = 0.007$) and temporal ($p = 0.037$) sectors. In patients with SLE, chronic medication for hypercholesterolemia, hypertension and anticoagulants were associated with a significant thinning of the pRNFL. Patients with SLE presented significant thinning in the photoreceptor layer in five ETDRS areas ($p < 0.05$). Shorter disease duration was associated with greater photoreceptor thinning in all ETDRS subfields. Neuropsychiatric SLE, higher disease activity and cardiovascular risk factors were associated with a thinner photoreceptor layer. No differences were observed in overall retinal thickness or the remaining macular layers.

Conclusion: Patients with SLE present early signs of retinal neurodegeneration, as evidenced by a reduction in the photoreceptor layer and pRNFL. These signs are more pronounced in patients with higher cardiovascular risk burden or neuropsychiatric involvement.

*Correspondence: arnaldomiguelsantos@gmail.com

¹¹ Serviço de Oftalmologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Alameda de Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisbon, Portugal
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Keywords: Neurodegeneration, Peripapillary retinal nerve fiber layer, Photoreceptors, Spectral domain optical coherence tomography, Systemic lupus erythematosus

Background

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that can affect multiple organ systems. Involvement of the central nervous system (CNS) occurs in 12% to 95% of patients with SLE [1]. A large number of manifestations ranging from distinct neurologic disorders such as stroke, aseptic meningitis and Guillain-Barré syndrome to more subtle dysfunctions such as headache, mood disorders and cognitive dysfunction have been included by the American College of Rheumatology under the designation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NP-SLE) [2]. Overall, it is associated with a significant increase in morbidity and mortality [3]. However, the absence of NP-SLE biomarkers and a lack of specificity for neuropsychiatric events that are common in the general population render the diagnosis a challenge. Moreover, the frequency of some sort of neurologic impairment in SLE is unexpectedly high, even in asymptomatic patients without NP-SLE criteria [4]. Of note, patients with non-NP-SLE perform worse in cognitive tests and present a significantly higher rate of structural and functional abnormalities in magnetic resonance imaging when compared to healthy controls [5]. Additionally, the brains of recently diagnosed patients with SLE, without neurologic symptoms, present abnormally high blood flow and glucose consumption (hypermetabolism) in the white matter. This phenomenon was more prominent in patients with poor systemic disease control [6]. This finding suggests that neurologic involvement with CNS inflammation and subsequent neurodegeneration may be present early in the course of the disease before the development of NP-SLE.

Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) is a safe and objective method that permits high-resolution cross-sectional images of the retina. In the last few years, this technique has evolved, allowing precise qualitative and quantitative evaluation of all retinal layers with high repeatability and reproducibility [7]. This evolution expanded its applications beyond ophthalmic diseases, and SD-OCT is now a well-established biomarker of neurodegenerative disorders such as multiple sclerosis [8], Alzheimer's disease [9] and Parkinson's disease [10]. The role of OCT as a biomarker of SLE-associated neurodegeneration has been addressed only in a few studies, which have yielded inconsistent results. However, these were pilot studies with small sample sizes, which only evaluated total retinal thickness or focused on some retinal layers [11–13].

This study aimed to compare the thickness of all macular layers as well as the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness between patients with SLE without ophthalmologic manifestations and a healthy control group. The relationship between retinal thickness and demographic characteristics, as well as disease duration, hydroxychloroquine intake and cumulative dosage and systemic comorbidities such as neuropsychiatric SLE, lupus nephritis and antiphospholipid syndrome was also studied.

Methods

Patients

This was a cross-sectional study performed at the Ophthalmology Department and at the Autoimmune Disease Units of the Central Lisbon Hospital University Center between August 2017 and August 2018. Consecutive patients with SLE were screened for inclusion/exclusion criteria. All patients fulfilled the 1997 revised American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of SLE [14] and were aged between 18 and 80 years old.

A sex-matched control group with an age range between 18 and 80 years old was randomly recruited from the General Ophthalmology Department. Autoimmune diseases were ruled out in this group based on patient-reported past medical history and on general practitioner medical records.

The exclusion criteria for both study groups were a spherical equivalent > 5 diopters, axial length > 25 mm or keratic astigmatism > 3 diopters, diabetes mellitus, pregnancy, signs or previous history of optic neuropathy, retinopathy or choroidopathy (namely, lupus-related, age-related macular degeneration, vascular occlusion, macular dystrophy, hydroxychloroquine retinopathy, glaucoma, ocular hypertension or neurodegenerative diseases such as Alzheimer's or Parkinson's disease), ocular tumor, previous episodes of intraocular inflammation, history of intraocular or refractive surgery and substantial media opacities that compromised fundus imaging.

This study was approved by the Institutional Ethics Committee. All participants gave their written informed consent, and the principles of the Declaration of Helsinki were followed.

Study procedures

A complete ophthalmologic evaluation was performed on all patients, where demographic, background medical history, full ophthalmological examination with best

corrected visual acuity (BCVA) testing, slit-lamp biomicroscopy, dilated fundus examination, Goldmann applanation tonometry, optic biometry (using Lenstar LS 900®, Haag Streit AG, Koeniz, Switzerland) and SD-OCT were performed. Blood pressure was measured before SD-OCT. Patients with SLE currently or previously treated with hydroxychloroquine also underwent fundus autofluorescence imaging and 10-2 macular automated threshold visual field testing (using Octopus 900®, Haag Streit AG, Koeniz, Switzerland) to exclude retinal toxicity, in accordance with the American Academy of Ophthalmology guidelines [15]. An evaluation by an autoimmune disease specialist was also performed in all patients with SLE, which included a complete physical examination and laboratory tests required to assess systemic disease activity, which was scored using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) [16]. One eye per patient was randomly selected for the study.

Spectral-domain optical coherence tomography imaging and layer segmentation

Peripapillary and macular tomographic scans were obtained with SD-OCT (Spectralis® Heidelberg, software version 6.0 Heidelberg, Germany) in all participants after pupillary dilation. Only good quality scans, with a signal strength better than 20 (40 = maximum), with completely

focused images, without artifacts or blank areas were considered in the analysis.

The pRNFL measurements employed a 12° circular scan centered on the optic nerve head, which corresponds to a retinal diameter of approximately 3.46 mm in an eye with typical axial length and corneal curvature. pRNFL thickness was determined globally (G) and for the six peripapillary sectors (TS—temporal superior, T—temporal, TI—temporal inferior, NI—nasal inferior, N—nasal, and NS—nasal superior) by the instrument's built-in software, which automatically segments the internal limiting membrane (ILM) and the posterior border of the retinal nerve fiber layer (RNFL) (Fig. 1).

For macular measurements, a fast macular thickness OCT protocol was used, which consists of horizontal raster scans obtained in a 20 × 20° (5.8 mm × 5.8 mm) square centered on the fovea (25 high-resolution scans with nine frames per B-scan). Images were analyzed using Spectralis automatic segmentation software to calculate individual retinal layer thickness values, namely, overall retinal thickness (RT), RNFL, ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), photoreceptor layer (PRL) and retinal pigment epithelium (RPE). An Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) plot was automatically projected onto the retina by Spectralis OCT software [17]. This plot

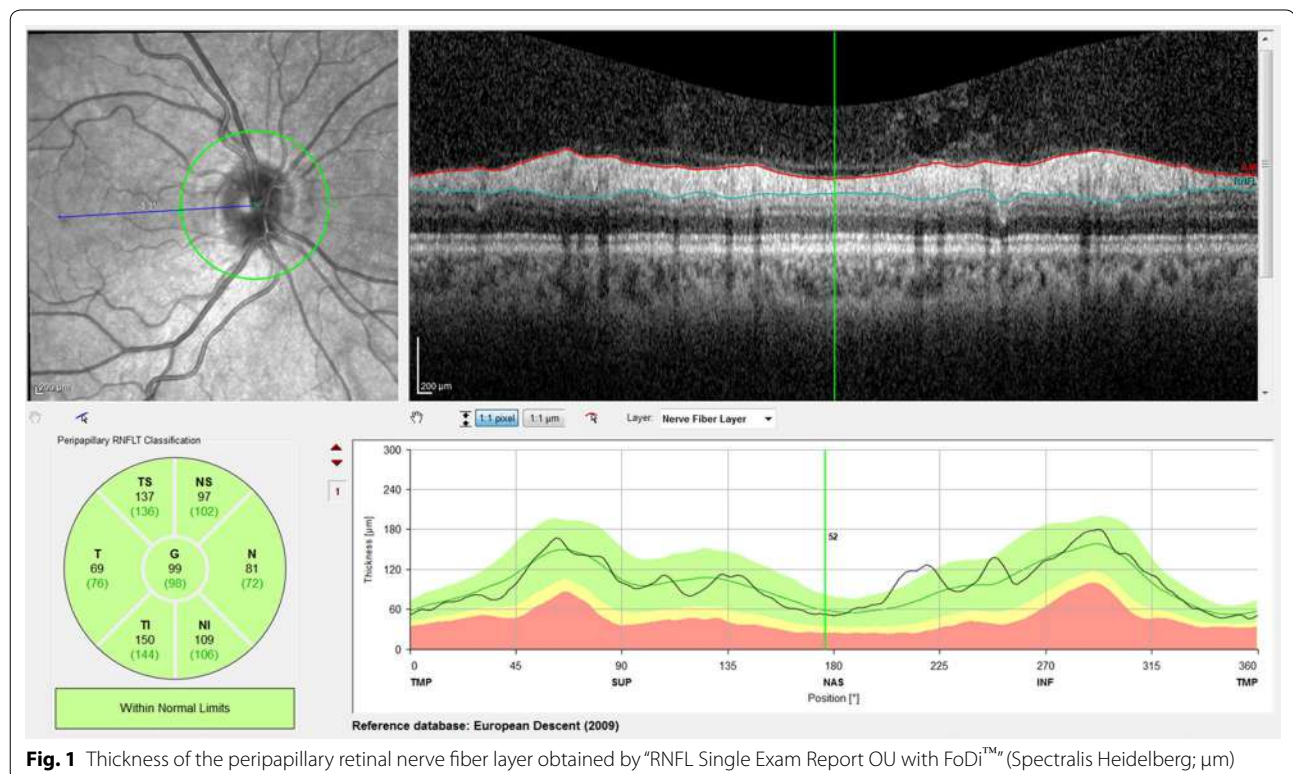


Fig. 1 Thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer obtained by “RNFL Single Exam Report OU with FoDi™” (Spectralis Heidelberg; μm)

consists of three concentric rings centered on the fovea, with 1-, 3- and 6-mm diameters. Two intersecting lines divide the two outer ETDRS rings into quadrants, generating nine sectors: C, S3, T3, I3, N3, S6, T6, I6 and N6 (Fig. 2). Mean thickness values for all retinal layers were recorded for the nine ETDRS sectors.

Enhanced depth imaging scans were also obtained using the fast macular thickness OCT protocol to measure choroidal thickness (CT), according to a previously described method [18]. CT was measured manually, subfoveally and at 1000 μm superior, temporal, inferior and nasal to the fovea.

All OCT examinations were performed between 2:00 PM and 4:00 PM by an ophthalmologist (J.T.F.) and were assessed by another ophthalmologist (A.D.S.), both masked to the patients' diagnosis. Image quality, centration and segmentation were checked and corrected if necessary.

Statistical analysis

The characteristics of study participants were described using the mean (standard deviation: SD) or the median (interquartile range: P_{25} – P_{75}) for continuous variables and frequencies (percentages) for categorical variables.

Univariable and multivariable linear regression models were used to identify the variables that may explain the variability of macular retinal layers and pRNFL thicknesses. The effect of potential confounders such as age, sex, spherical equivalent, BCVA, axial length, choroidal thickness, intraocular pressure (IOP), mean arterial

pressure (MAP), body mass index (BMI) and systemic medication was taken into account in this analysis. The selection of variables for the multivariable analysis was performed using the backward elimination method.

An analysis only for the SLE group was also performed to study the effect on retinal thickness of disease duration, hydroxychloroquine intake and cumulative dosage and systemic comorbidities such as neuropsychiatric SLE, lupus nephritis and antiphospholipid syndrome, among others, using the same regression models.

The normality assumption of the residuals was verified with the Shapiro–Wilk goodness-of-fit test. A level of significance of $\alpha = 0.05$ was considered. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows, version 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; IBM Corp, Armonk, NY).

Results

Patient demographics and clinical characteristics

A total of 68 eyes of 68 patients with SLE (58 women and 10 men) and 50 eyes of 50 healthy controls (43 women and 7 men) were enrolled in this study. The clinical and demographic characteristics of the patients and controls are summarized in Table 1. The pharmacological history is summarized in Additional file 1.

Analysis of the peripapillary retinal nerve fiber layer

Univariable analysis revealed a statistically significant difference in pRNFL thickness in the TS and T sectors, which was lower in the SLE group (Additional file 2).

In multivariable linear regression models (Table 2), after adjusting for sex, age, BCVA, IOP, spherical equivalent, axial length, BMI, MAP, and systemic medication, there was a statistically significant difference in pRNFL thickness for the global ($p = 0.026$), temporal superior ($p = 0.007$) and temporal sectors ($p = 0.037$), which was lower in the SLE group. Age was negatively associated with pRNFL in some sectors (G $p < 0.001$; TI $p = 0.013$; NS $p = 0.013$; N $p = 0.025$). Axial length was also negatively associated with pRNFL thickness in the G ($p = 0.013$) and NI ($p = 0.007$) sectors.

The results of the multivariable regression analysis considering the SLE group alone are summarized in Table 3. Notably, chronic medication with antihypertensive drugs, namely, calcium channel blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors, was associated with a thinner pRNFL in some sectors (G $p = 0.009$; TI $p = 0.017$; N $p = 0.023$; NS $p = 0.006$). Chronic medication with anticoagulants was negatively associated with pRNFL thickness in the G ($p = 0.022$), TI ($p = 0.007$), NI ($p = 0.020$) and NS ($p = 0.037$) sectors. Chronic medication with statins was also negatively associated with

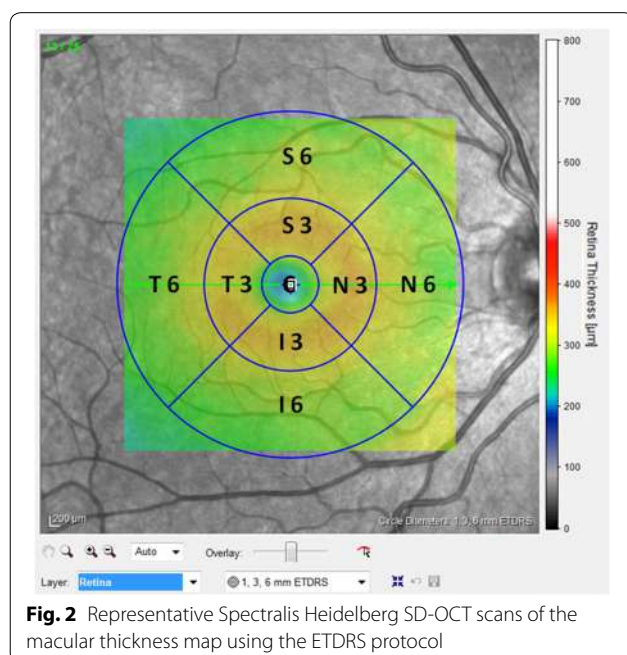


Fig. 2 Representative Spectralis Heidelberg SD-OCT scans of the macular thickness map using the ETDRS protocol

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the patients by group

| Variables | SLE group (n = 68) | Control group (n = 50) | p-value |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| Age, years | 45.50 (12.67) | 52.76 (14.45) | 0.003 |
| Female sex, n (%) | 58 (85.3) | 43 (86) | 0.914* |
| Body mass index, kg/m ² | 24.64 (3.91) | 25.79 (3.73) | 0.070 |
| BCVA, logMAR | 0.010 (0.051) | 0.005 (0.020) | 0.890 |
| IOP-Goldmann, mm Hg | 13.60 (2.88) | 13.76 (2.55) | 0.738 |
| Spherical equivalent, D | − 0.25 (− 1.0 to 0.25) | 0.13 (− 0.63 to 1.0) | 0.048 |
| Axial length, mm | 23.56 (1.00) | 22.89 (0.96) | < 0.001 |
| MAP, mm Hg | 88.71 (11.06) | 91.92 (13.11) | 0.114 |
| SLE duration, years | 11.0 (6.25–19.0) | NA | |
| SLEDAI | 2 (0–4) | NA | |
| HCQ | | | |
| Daily dose, mg | 329 (96) | NA | |
| Cumulative dose, g | 778 (228.1–1606.0) | NA | |
| Therapy duration, years | 5.30 (1.81–11.83) | NA | |
| Daily dose/weight, mg/kg | 5.02 (1.61) | NA | |
| Cumulative dose/weight, g/kg | 10.76 (3.16–25.47) | NA | |
| NP-SLE, n (%) | 19 (27.9) | NA | |
| Central NP-SLE, n (%) | 16 (23.5) | NA | |
| Peripheral NP-SLE, n (%) | 3 (4.4) | NA | |
| Lupus nephritis, n (%) | 18 (26.5) | NA | |
| Antiphospholipid syndrome, n (%) | 21 (30.9) | NA | |
| Sjogren's syndrome, n (%) | 5 (7.4) | NA | |

The results are expressed as the mean (SD) or median (P₂₅–P₇₅) for continuous variables or as n (%) for categorical variables

BCVA best corrected visual acuity, HCQ hydroxychloroquine, IOP intraocular pressure, logMAR logarithm of the minimum angle of resolution, MAP mean arterial pressure, NA not applicable, NP-SLE neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, SLE systemic lupus erythematosus, SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

*Chi-square test; remaining p-values were obtained by the Mann–Whitney test

pRNFL thickness in two sectors: TI ($p=0.021$) and NI ($p=0.020$). Age and axial length also remained in the model in some pRNFL sectors.

Analysis of macular retinal layers thickness

The mean retinal layers thickness in the healthy control and SLE groups, as well as in the subgroup of patients with NP-SLE, is depicted in Fig. 3.

In the multivariable analysis, after considering age, sex, BCVA, IOP, spherical equivalent, axial length, BMI, MAP and systemic medication, there were no statistically significant differences in overall RT or in most locations for the remaining retinal layers. The only exception was the photoreceptor (PR) layer.

The results in the PR layer were more consistent and were thinner in the SLE group. Multivariable regression analysis was also performed by dividing the SLE group according to disease duration: group I (< 5 years, $n=16$), group II (5–10 years, $n=17$) and group III (> 10 years, $n=35$). After classifying the SLE group according to this parameter, we observed a reduction in PR layer thickness when compared with the healthy control group that was

attenuated with increasing disease duration (Table 4). This pattern of PR thinning occurs in all macular sectors.

A multivariable regression analysis for the PR layer was also performed, considering the SLE group alone (Table 5). A higher SLEDAI score was associated with a reduction in PR layer thickness in the C ($p=0.015$) and N3 ($p=0.050$) sectors. NP-SLE diagnosis was associated with thinning of the PR layer in the C sector ($p=0.025$). Chronic medication for hypertension (calcium channel blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) was associated with a thinner PR layer in the T3 ($p=0.039$) and N6 ($p=0.043$) sectors. Chronic medication with statins was also negatively associated with PR layer thickness in two sectors: I3 ($p=0.028$) and N3 ($p=0.006$). Finally, secondary Sjogren's syndrome was associated with a thicker PR layer in the C ($p=0.015$) and N3 ($p=0.048$) sectors.

Discussion

In this study, we found evidence of retinal neurodegeneration in patients with SLE. Using SD-OCT, we compared pRNFL and macular layers thickness between patients

Table 2 Results of multivariable regression models—dependent variable: pRNFL thickness

| Model | Coefficient estimate | 95% confidence interval | p-value |
|--|----------------------|-------------------------|---------|
| Dependent variable: pRNFL thickness G | | | |
| SLE group* | − 3.87 | − 7.27 to − 0.48 | 0.026 |
| Male sex | − 4.93 | − 9.39 to − 0.46 | 0.031 |
| Age (years) | − 2.60 | − 3.87 to − 1.32 | < 0.001 |
| Axial length (mm) | − 2.23 | − 3.97 to − 0.49 | 0.013 |
| Benzodiazepines | 7.37 | 1.70 to 13.04 | 0.011 |
| Dependent variable: pRNFL thickness TS | | | |
| SLE group* | − 7.94 | − 13.64 to − 2.38 | 0.007 |
| Dependent variable: pRNFL thickness T | | | |
| SLE group* | − 4.14 | − 8.03 to − 0.25 | 0.037 |
| Dependent variable: pRNFL thickness TI | | | |
| SLE group* | − 3.95 | − 11.17 to 3.28 | 0.282 |
| Age (years) | − 3.28 | − 5.86 to − 0.69 | 0.013 |
| Dependent variable: pRNFL thickness NI | | | |
| SLE group* | 6.39 | − 2.59 to 15.36 | 0.161 |
| Axial length (mm) | − 5.91 | − 10.21 to − 1.61 | 0.007 |
| Dependent variable: pRNFL thickness N | | | |
| SLE group* | − 2.42 | − 6.94 to 2.10 | 0.291 |
| Age (years) | − 1.86 | − 3.47 to − 0.24 | 0.025 |
| Dependent variable: pRNFL thickness NS | | | |
| SLE group* | − 7.04 | − 14.53 to 0.46 | 0.065 |
| Age (years) | − 3.40 | − 6.08 to − 0.72 | 0.013 |

*Reference category: control group. Age: for each 10-year increase. p-values were obtained by linear regression models

G global, N nasal, NI nasal inferior, NS nasal superior, pRNFL peripapillary retinal nerve fiber layer, SLE systemic lupus erythematosus, T temporal, TI temporal inferior, TS temporal superior

with SLE without ophthalmologic manifestations and healthy controls. A significant decrease in the pRNFL as well as in the macular photoreceptor layer was observed in patients with SLE.

It is believed that patients with SLE have chronic low-grade CNS inflammation beginning early in the course of the disease [19]. This inflammatory process profoundly impacts the continuous crosstalk held between the CNS and the immune system, resulting in the emergence of symptoms such as depression, anxiety disorders or psychosis [20]. Its pathophysiology is complex and multifactorial, involving immune complex depositions, autoantibody-mediated neuronal cell damage, inflammatory and thrombotic microangiopathy, intrathecal synthesis of proinflammatory cytokines and disruption of the blood–brain barrier [4]. This inflammatory microenvironment ultimately leads to mitochondrial damage and disturbance of neuron–glia metabolic coupling, resulting in a marked reduction in synaptic activity and neuronal death, which are the hallmarks of neurodegeneration [1, 4]. Indeed, the cerebrospinal fluid of patients with SLE

Table 3 Results of multivariable regression models for the SLE group—dependent variable: pRNFL thickness

| Model | Coefficient estimate | 95% confidence interval | p-value |
|--|----------------------|-------------------------|---------|
| Dependent variable: pRNFL thickness G | | | |
| Age (years) | − 3.02 | − 4.91 to − 1.13 | 0.002 |
| Axial length (mm) | − 3.98 | − 6.34 to − 1.62 | 0.001 |
| Calcium channel blocker | − 10.66 | − 18.56 to − 2.77 | 0.009 |
| Anticoagulant | − 6.71 | − 12.42 to − 1.00 | 0.022 |
| Dependent variable: pRNFL thickness TS | | | |
| Age (years) | − 3.38 | − 6.55 to − 0.22 | 0.037 |
| Axial length (mm) | − 4.12 | − 8.13 to − 0.12 | 0.044 |
| Dependent variable: pRNFL thickness T | | | |
| Sjogren syndrome | − 10.36 | − 19.38 to − 1.35 | 0.025 |
| Dependent variable: pRNFL thickness TI | | | |
| IOP (mm Hg) | − 2.15 | − 3.60 to − 0.71 | 0.004 |
| Calcium channel blocker | − 17.97 | − 32.64 to − 3.30 | 0.017 |
| Anticoagulant | − 15.08 | − 25.84 to − 4.31 | 0.007 |
| Statin | − 13.94 | − 25.73 to − 2.15 | 0.021 |
| Dependent variable: pRNFL thickness NI | | | |
| Axial length (mm) | − 9.03 | − 14.59 to − 3.47 | 0.002 |
| Anticoagulant | − 17.16 | − 31.56 to − 2.76 | 0.020 |
| Statin | − 18.56 | − 34.09 to − 3.03 | 0.020 |
| Dependent variable: pRNFL thickness N | | | |
| Body mass index (kg/m ²) | − 0.80 | − 1.58 to − 0.01 | 0.046 |
| ACE inhibitor | − 10.03 | − 18.61 to − 1.45 | 0.023 |
| Dependent variable: pRNFL thickness NS | | | |
| Axial length (mm) | − 5.47 | − 9.46 to − 1.47 | 0.008 |
| Calcium channel blocker | − 20.07 | − 34.01 to − 6.12 | 0.006 |
| Anticoagulant | − 11.34 | − 21.99 to − 0.69 | 0.037 |
| Corticosteroid (mg) | 0.12 | 0.05 to 0.18 | 0.001 |

Age: for each 10-year increase. Corticosteroid is expressed as the daily dose of prednisone equivalent. p-values were obtained by linear regression models

ACE angiotensin-converting enzyme, G global, IOP intraocular pressure, N nasal, NI nasal inferior, NS nasal superior, pRNFL peripapillary retinal nerve fiber layer, SLE systemic lupus erythematosus, T temporal, TI temporal inferior, TS temporal superior

presents increased levels of neurofilament (a neuronal degradation product), Tau (an axonal degeneration product) and astroglial fibrillary acidic protein (a marker of neuronal damage and gliosis) compared to that of healthy controls [21, 22].

Peripapillary RNFL thinning, specifically involving the temporal sectors, is a proven biomarker of neurodegeneration in several diseases, such as Alzheimer's disease [9], Parkinson's disease [10] or multiple sclerosis [8]. In this study, we documented a significant reduction in the pRNFL in the global, temporal superior and temporal

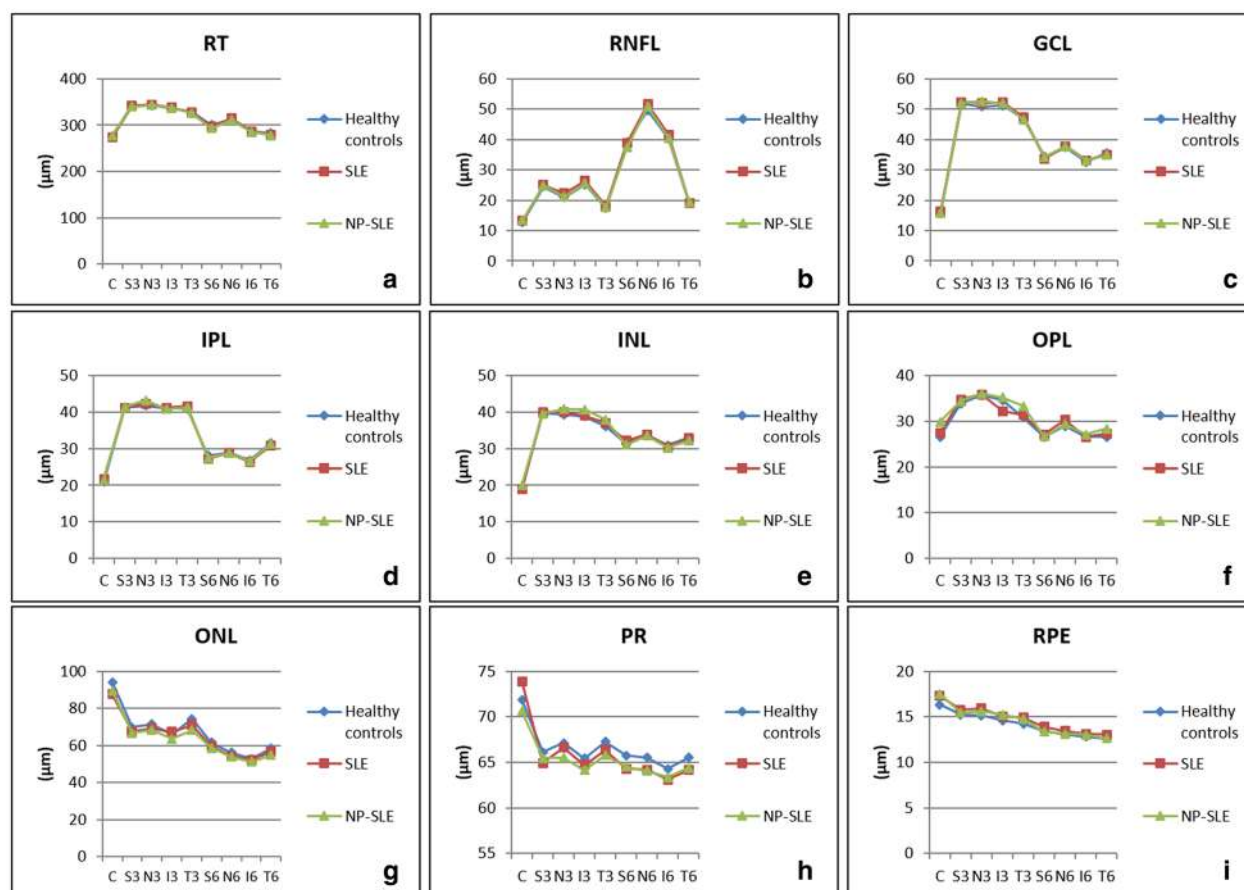


Fig. 3 Graphs displaying individual retinal layer thickness in the nine ETDRS areas for the SLE group, the control group and the neuropsychiatric SLE subgroup. **a** RT; **b** RNFL; **c** GCL; **d** IPL; **e** INL; **f** OPL; **g** ONL; **h** PRL; **i** RPE

sectors in patients with SLE compared to healthy controls. This thinning was independent of sex, age, BCVA, IOP, spherical equivalent, axial length, BMI, MAP and systemic medication. Age and axial length were also negatively associated with pRNFL thickness in some sectors. A multivariable analysis in the SLE group revealed that patients under chronic medication with anticoagulants, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and calcium channel blockers (CCBs) had thinner pRNFLs. Previous studies of pRNFL in SLE are scarce and had inconsistent results. Shulman et al. found a trend towards lower pRNFL thickness in SLE, without statistical significance. However, their sample was small, including only 21 patients with SLE and 11 healthy controls [12]. On the other hand, Liu et al. [11], in a study with 31 patients with SLE and 16 healthy controls, reported significant thinning in the global, temporal superior and nasal pRNFL. Additionally, they described a positive correlation between pRNFL thickness in the temporal superior and temporal inferior sectors and cognitive

test scores. However, none of the abovementioned studies included a multivariable analysis; thus, the results for pRNFL thickness were not corrected for the effects of confounding factors such as age or axial length.

Macular layers analysis revealed a significant reduction in PR layer thickness in patients with SLE compared to healthy controls. Photoreceptors are the most energy-demanding neurons in the CNS [23]. Their metabolic demands are fulfilled by the choroidal circulation, particularly the choriocapillaris. Lupus choroidopathy has been extensively described and is characterized by choroidal vasculitis, as well as complement and immunoglobulin deposition in choroidal vessels, resulting in long-term choroidal ischemia [24]. Changes in choroidal circulation have also been described even in asymptomatic patients [25–27]. Vasculopathy of the choriocapillary layer may thus result in chronic ischemia of the outer retinal layers, particularly the PR, increasing reactive oxygen species production. This adverse environment reduces mitochondrial

Table 4 Results of multivariable regression models for PR layer thickness

| Model* | Coefficient estimate | 95% confidence interval | p-value |
|---|----------------------|-------------------------|---------|
| Dependent variable: PR layer thickness at S3 sector | | | |
| Group I | − 1.60 | − 3.31 to 0.11 | 0.066 |
| Group II | − 1.51 | − 3.18 to 0.16 | 0.076 |
| Group III | − 0.53 | − 1.84 to 0.78 | 0.426 |
| Dependent variable: PR layer thickness at T3 sector | | | |
| Group I | − 1.57 | − 3.36 to 0.22 | 0.084 |
| Group II | − 1.08 | − 2.83 to 0.66 | 0.222 |
| Group III | − 0.86 | − 2.23 to 0.51 | 0.217 |
| Dependent variable: PR layer thickness at I3 sector | | | |
| Group I | − 1.44 | − 2.77 to − 0.11 | 0.035 |
| Group II | − 0.79 | − 2.10 to 0.51 | 0.231 |
| Group III | − 0.70 | − 1.72 to 0.33 | 0.180 |
| Dependent variable: PR layer thickness at S6 sector | | | |
| Group I | − 1.74 | − 3.05 to − 0.43 | 0.010 |
| Group II | − 1.51 | − 2.79 to − 0.22 | 0.022 |
| Group III | − 1.20 | − 2.21 to − 0.19 | 0.020 |
| Dependent variable: PR layer thickness at T6 sector | | | |
| Group I | − 1.90 | − 3.11 to − 0.68 | 0.003 |
| Group II | − 1.52 | − 2.71 to − 0.33 | 0.013 |
| Group III | − 0.95 | − 1.88 to − 0.02 | 0.046 |
| Dependent variable: PR layer thickness at I6 sector | | | |
| Group I | − 1.24 | − 2.32 to − 0.15 | 0.026 |
| Group II | − 1.18 | − 2.24 to − 0.12 | 0.029 |
| Group III | − 1.04 | − 1.88 to − 0.21 | 0.014 |
| Dependent variable: PR layer thickness at N6 sector | | | |
| Group I | − 1.71 | − 2.93 to − 0.49 | 0.007 |
| Group II | − 1.40 | − 2.60 to − 0.21 | 0.022 |
| Group III | − 1.18 | − 2.11 to − 0.24 | 0.014 |

*Reference category: healthy control group. p-values were obtained by linear regression models

PR photoreceptor, Group I up to 5 years of disease duration, Group II 5–10 years, Group III more than 10 years

biogenesis, generating an energy crisis that causes the PR degeneration observed in patients with SLE [1]. Specific autoantibodies targeting photoreceptors are another proposed mechanism [28]. Destruction of the PR cell layer has been documented histologically in mouse models of SLE, along with thickening of the wall of the choroidal arterioles and occlusion of the choriocapillaries [29]. Ocular histopathologic reports on patients with lupus are rare in the literature. Cao et al. reported a case with diffuse loss of PR without significant signs of tissue inflammation. Additionally, the optic nerves presented loss of axons and thickened septae, with slight macrophage infiltration and microglial accumulation [28]. Thinning of the PR cell layer as

an early sign of retinal neurodegeneration has already been described in other entities, such as diabetes mellitus and metabolic syndrome, in which microvascular disease assumes a central role in the pathogenesis [30, 31].

Considering patients with SLE only, the multivariable analysis of PR layer thickness revealed that patients with NP-SLE diagnosis had thinner values for the central sector. A higher disease activity index was also negatively associated with PR layer thickness in the central and N3 subfields. Patients with secondary Sjogren's syndrome presented a thicker PR layer in the central and N3 sectors; however, this result must be interpreted with caution since there were only five patients with Sjogren's syndrome. A thinner PR layer in some sectors of patients under chronic medication with antihypertensives (ACEIs and CCBs) and statins is also worth noting. This analysis suggests that patients with clinical neurological involvement as well as those with poor systemic disease control are more prone to PR degeneration. Similar to the pRNFL analysis, patients on chronic medication for hypertension or hypercholesterolemia are more susceptible to PR degeneration, suggesting a deleterious role of cardiovascular risk factors. A negative association between PR layer thickness and HCQ treatment time was observed in the S6 sector. However, the absence of significant associations in other ETDRS locations or with cumulative HCQ dosage, as well as the absence of characteristic visual field defects and fundus autofluorescence abnormalities, are arguments against the existence of HCQ macular toxicity.

Another interesting finding in this investigation was the pattern of PR layer thinning throughout the course of the disease. PR layer thinning is more marked in those patients with shorter disease duration (up to 5 years), followed by those with intermediate duration and then those with longer disease duration (more than 10 years). This pattern, which was observed in all ETDRS areas, may be interpreted as a result of retinal remodeling. Remodeling is a process in which the loss of cones and/or rods results in neural retina deafferentation, which in turn results in a series of changes to retinal organization [32]. Retinal remodeling has been described following retinal detachment [33], age-related macular degeneration [34] or any other situation where photoreceptors are lost, especially cones [32]. Regardless of the initiating event, the subsequent retinal changes lead to revisions in neuronal morphology and organization through neuritogenesis and cell migration, reorganization of synaptic connectivity and intracellular molecular processes [32]. This process of retinal plasticity may thus explain the partial recovery in PR layer thickness observed with longer disease duration.

Table 5 Results of multivariable regression models for PR layer thickness in the SLE group

| Model* | Coefficient estimate | 95% confidence interval | p-value |
|---|----------------------|-------------------------|---------|
| Dependent variable: PR layer thickness at C sector | | | |
| NP-SLE | − 2.83 | − 5.29 to − 0.37 | 0.025 |
| Sjogren's syndrome | 5.05 | 0.71 to 9.40 | 0.023 |
| SLEDAI | − 0.29 | − 0.51 to − 0.06 | 0.015 |
| Body mass index (kg/m ²) | − 0.31 | − 0.60 to − 0.02 | 0.038 |
| Dependent variable: PR layer thickness at S3 sector | | | |
| Benzodiazepine | 2.67 | 0.35 to 4.99 | 0.025 |
| Dependent variable: PR layer thickness at T3 sector | | | |
| Calcium channel blocker | − 2.68 | − 5.23 to − 0.14 | 0.039 |
| Dependent variable: PR layer thickness at I3 sector | | | |
| Statin | − 1.84 | − 3.48 to − 0.20 | 0.028 |
| Dependent variable: PR layer thickness at N3 sector | | | |
| Sjogren's syndrome | 2.38 | 0.2 to 4.74 | 0.048 |
| SLEDAI | − 0.13 | − 0.26 to 0.00 | 0.050 |
| Statin | − 2.44 | − 4.15 to − 0.73 | 0.006 |
| Dependent variable: PR layer thickness at S6 sector | | | |
| Benzodiazepine | 1.95 | 0.23 to 3.68 | 0.027 |
| HCQ treatment time (years) | − 0.83 | − 0.16 to 0.00 | 0.041 |
| Dependent variable: PR layer thickness at N6 sector | | | |
| Axial length (mm) | 0.53 | 0.01 to 1.05 | 0.045 |
| ACE inhibitor | − 1.50 | − 2.95 to − 0.05 | 0.043 |

No multiple model was achieved for the T6 and I6 sectors. p-values were obtained by linear regression models

ACE angiotensin-converting enzyme, HCQ hydroxychloroquine, NP-SLE neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, PR photoreceptor, SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Some studies evaluated subclinical retinal changes in other autoimmune systemic disorders using SD-OCT. A study in patients with rheumatoid arthritis revealed no significant changes in pRNFL or total foveal thickness compared to healthy controls [35]. On the other hand, patients with primary Sjogren's syndrome present a significant reduction in pRNFL as well as in macular GCL compared to healthy controls [36]. Patients with Behçet's disease also present significant thinning in the pRNFL [37]. Patients with neuro-Behçet present not only a reduction in pRNFL but also a reduction in total macular thickness compared to healthy controls [38]. Patients with Susac syndrome present a reduction in pRNFL, particularly in the nasal quadrant. These patients also present an abnormal foveal contour with a reduction in the thickness of the inner macular layers [39–41].

This study has some limitations. The first is the size of the sample. Despite being the study with the largest sample in this field, the sample size may have limited the ability to find differences in some subsets of patients, such as those with NP-SLE. However, significant thinning in the PR layer was observed in this subgroup in the central ETDRS subfield. Second, our

assessment of disease duration is based on the time of the diagnosis, which, in some cases, may underestimate the real time of disease. Finally, retinal segmentation was performed by automatic software, which is susceptible to some mistakes. Regarding the pRNFL, decreased scan quality, tilted disc, older age and thinner pRNFL tend to underestimate automatic pRNFL thickness measurement. However, this inaccuracy can be significantly reduced by postsegmentation inspection and refinement by a trained operator [42, 43]. Regarding individual macular layer thickness measurements, Spectralis segmentation software has proven high repeatability and reproducibility for all layers in all nine ETDRS areas [7, 44]. Nevertheless, its accuracy may be significantly affected by image quality or marked anatomical distortion [7, 45]. In our study, we only included participants without retinal or optic nerve pathology in whom good quality scans could be obtained. Additionally, detailed inspection and manual refinement by an ophthalmologist masked to the patients' diagnosis was performed whenever segmentation was deemed inaccurate.

Conclusions

In conclusion, this study, which was the first to perform a complete SD-OCT segmentation analysis of all retinal layers in patients with SLE, revealed thinning of the pRNFL and PR layer in these patients compared to healthy controls. Based on the existing literature, these changes might constitute an early sign of retinal neurodegeneration, probably occurring as a result of an apoptotic process in the context of a chronic low-grade inflammatory microenvironment. Further research in this area should try to explore a possible relationship between the findings of this study and changes in structural and functional CNS imaging.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s40942-020-00219-y>.

Additional file 1: Table S1. Pharmacological history of the patients by group.

Additional file 2: Table S2. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (µm) in all seven sectors by group.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

ADS: conception and design, acquisition, analysis and interpretation of data, draft of the article; JTF, MFMF: conception and design, acquisition and interpretation of data; SP: acquisition and analysis of the data; JPC: conception and design, interpretation of data; MA, ALP, RP: conception and design and interpretation of data. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

A grant for this study was given by José de Mello Saúde—Hospital CUF Descobertas.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the institution's review board. Each patient signed the informed consent form.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹ Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal. ² Department of Ophthalmology, Hospital CUF Descobertas, Lisbon, Portugal. ³ NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal. ⁴ Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/Serviço Medicina 3, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal. ⁵ Epidemiology and Statistics Unit, Research Center, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal. ⁶ CEAUL (Center of Statistics and its Applications), Lisbon University, Lisbon, Portugal. ⁷ Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/Serviço de Medicina 7.2, Hospital Curry

Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal.

⁸ Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal. ⁹ Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

¹⁰ Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal. ¹¹ Serviço de Oftalmologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Alameda de Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisbon, Portugal.

Received: 2 November 2019 Accepted: 15 April 2020

Published online: 21 April 2020

References

- Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:28. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00028>.
- Liang MH, Corzilius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599–608.
- Unterman A, Nolte JES, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:1–11.
- Dias-Santos A, Proença RP, Tavares Ferreira J, Pinheiro S, Cunha JP, Proença R, et al. The role of ophthalmic imaging in central nervous system degeneration in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2018;17:617–24.
- Zhu CM, Ma Y, Xie L, Huang JZ, Sun ZB, Duan SX, et al. Spatial working memory impairment in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a blood-oxygen-level dependent functional magnetic resonance imaging study. *J Rheumatol*. 2017;44:201–8.
- Jeltsch-David H, Muller S. Autoimmunity, neuroinflammation, pathogen load: a decisive crosstalk in neuropsychiatric SLE. *J Autoimmun*. 2016;74:13–26.
- Ctori I, Huntjens B. Repeatability of foveal measurements using spectralis optical coherence tomography segmentation software. *PLoS ONE*. 2015;10:e0129005.
- Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:906–12.
- Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Almeida R, Águas H, Alves M, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1827–35.
- Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vis Res*. 2004;44:2793–7.
- Liu GY, Utset TO, Bernard JT. Retinal nerve fiber layer and macular thinning in systemic lupus erythematosus: an optical coherence tomography study comparing SLE and neuropsychiatric SLE. *Lupus*. 2015;24:1169–76.
- Shulman S, Shorer R, Wollman J, Dotan G, Paran D. Retinal nerve fiber layer thickness and neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26:1420–5.
- Conigliaro P, Triggianese P, Draghessi G, Canofari C, Aloe G, Chimenti MS, et al. Evidence for the detection of subclinical retinal involvement in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome: a potential association with therapies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177:45–56.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
- Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123:1386–94.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630–40.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796–806.
- Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:496–500.

19. Ramage AE, Fox PT, Brey RL, Narayana S, Cykowski MD, Naqibuddin M, et al. Neuroimaging evidence of white matter inflammation in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3048–57.
20. Kayser MS, Dalmau J. The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:90–7.
21. Trysberg E, Höglund K, Svenungsson E, Blennow K, Tarkowski A. Decreased levels of soluble amyloid beta-protein precursor and beta-amyloid protein in cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:R129–36.
22. Trysberg E, Nylén K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2881–7.
23. Ames A. Energy requirements of CNS cells as related to their function and to their vulnerability to ischemia: a commentary based on studies on retina. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70:S158–64.
24. Nag T, Wadhwa S. Vascular changes of the retina and choroid in systemic lupus erythematosus: pathology and pathogenesis. *Curr Neurovasc Res*. 2006;3:159–68.
25. Gharbiya M, Pecci G, Baglio V, Gargiulo A, Allievi F, Balacco-Gabrieli C. Indocyanine green angiographic findings for patients with systemic lupus erythematosus nephropathy. *Retina*. 2006;26:159–64.
26. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, Erten Ş, Kürkcüoğlu PZ, Yüksel N, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1006790>.
27. Baglio V, Gharbiya M, Balacco-Gabrieli C, Mascaro T, Gangemi C, di Franco M, et al. Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus with or without nephropathy. *J Nephrol*. 2011;24:522–9.
28. Cao X, Bishop RJ, Forooghian F, Cho Y, Fariss RN, Chan C-C. Autoimmune retinopathy in systemic lupus erythematosus: histopathologic features. *Open Ophthalmol J*. 2009;3:20–5.
29. Nakamura A, Yokoyama T, Kadera S, Zhang D, Hirose S. Ocular fundus lesions in systemic lupus erythematosus model mice. *J Jpn Ophthalmol Soc*. 1998;102:8–14.
30. Tavares Ferreira J, Alves M, Dias-Santos A, Costa L, Santos BO, Cunha JP, et al. Retinal neurodegeneration in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:6455–60.
31. Karaca C, Karaca Z. Beyond hyperglycemia, evidence for retinal neurodegeneration in metabolic syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:1360–7.
32. Jones BW, Pfeiffer RL, Ferrell WD, Watt CB, Marmor M, Marc RE. Retinal remodeling in human retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res*. 2016;150:149–65.
33. Lewis GP, Linberg KA, Fisher SK. Neurite outgrowth from bipolar and horizontal cells after experimental retinal detachment. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:424–34.
34. Sullivan R, Penfold P, Pow DV. Neuronal migration and glial remodeling in degenerating retinas of aged rats and in nonneovascular AMD. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:856–65.
35. Tetikoglu M, Temizturk F, Sagdik HM, Aktas S, Ozcura F, Ozkan Y, et al. Evaluation of the choroid, fovea, and retinal nerve fiber layer in patients with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25:210–4.
36. Yang JM, Sung MS, Ji YS, Heo H, Park SW. Analysis of clinical factors associated with retinal morphological changes in patients with primary sjögren's syndrome. *PLoS ONE*. 2016;11:e0157995.
37. Oray M, Onal S, Bayraktar S, Izgi B, Tugal-Tutkun I. Nonglaucomatous localized retinal nerve fiber layer defects in Behçet uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:475–481.e1.
38. Ucar D, Uygunoglu U, Dikkaya F, Yildirim Y, Yuksel-Elgin C, Saip S, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in patients with Neuro-Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:1181–5.
39. Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F, Promesberger J, Schippling S, Finis D, et al. Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between Susac syndrome and MS. *PLoS ONE*. 2012;7:e38741.
40. Bernard JT, Romero R, Agrawal K, Jager R, Rezaie K. Optical coherence tomography in Susac's syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3:110–6.
41. Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I, Bühn B, Harmel J, Müller AK, et al. Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Neurology*. 2015;85:610–8.
42. Mansberger SL, Menda SA, Fortune BA, Gardiner SK, Demirel S. Automated segmentation errors when using optical coherence tomography to measure retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;174:1–8.
43. Ye C, Yu M, Leung CKS. Impact of segmentation errors and retinal blood vessels on retinal nerve fibre layer measurements using spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e211–9.
44. Çetinkaya E, Duman R, Duman R, Sabaner MC. Repeatability and reproducibility of automatic segmentation of retinal layers in healthy subjects using Spectralis optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80:378–81.
45. Balasubramanian M, Bowd C, Vizzeri G, Weinreb RN, Zangwill LM. Effect of image quality on tissue thickness measurements obtained with spectral domain-optical coherence tomography. *Opt Express*. 2009;17:4019.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



RETINAL AND CHOROIDAL THICKNESS CHANGES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: A LONGITUDINAL STUDY

Arnaldo Dias-Santos, MD, MMed^{1,2,3*}, Joana Tavares Ferreira, MD, PhD^{1,2,3}, Sofia Pinheiro, MD⁴, João Paulo Cunha, MD, PhD^{1,3}, Marta Alves, MSc^{5,6}, Ana L. Papoila, PhD^{3,5,6}, Maria Francisca Moraes-Fontes, MD, PhD^{3,7,8}, Rui Proença, MD, PhD^{9,10}

¹ Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

² Department of Ophthalmology, Hospital CUF Descobertas, Lisbon, Portugal

³ NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal

⁴ Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/Serviço Medicina 3, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

⁵ Epidemiology and Statistics Unit, Research Center, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

⁶ CEAUL (Center of Statistics and its Applications), Lisbon University, Lisbon, Portugal

⁷ Autoimmune Disease Unit, Unidade de Doenças Auto-imunes/Serviço de Medicina 7.2, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

⁸ Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal

⁹ Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

¹⁰ Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

Running title: Retinal and choroidal changes in lupus patients

Corresponding author: Arnaldo Dias-Santos, MD, MSc. Address: Serviço de Oftalmologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Alameda de Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisboa, Portugal. E-mail address: arnaldomiguelsantos@gmail.com. Telephone: 00351-213136492.

Conflicts of interest disclosure: Arnaldo Dias-Santos, none; Joana Tavares Ferreira, none; Sofia Pinheiro, none; João Paulo Cunha, none; Marta Alves, none; Ana L. Papoila, none; Maria Francisca Moraes-Fontes, none; Rui Proença, none.

Funding: A grant for this study was given by José de Mello Saúde – Hospital CUF Descobertas.

1 ABSTRACT

2 **Background/Objectives:** To prospectively evaluate changes in peripapillary retinal nerve fiber
3 layer (pRNFL), in all macular layers and in choroidal thickness (CT) in a cohort of systemic lupus
4 erythematosus (SLE) patients without ophthalmologic manifestations. To associate those
5 changes with ophthalmic characteristics, disease activity state, medication and systemic
6 comorbidities.

7 **Subjects/Methods:** Prospective cohort study of 68 previously diagnosed SLE patients. In two
8 study visits (V1 and V2) at least 12 months apart, patients underwent a complete
9 ophthalmologic examination including spectral domain-optical coherence tomography (SD-
10 OCT) and an autoimmune disease specialist assessment. Automatic retinal segmentation was
11 performed. pRNFL was determined globally and in the six peripapillary sectors and each
12 macular layer thickness was determined in the nine early treatment diabetic retinopathy study
13 (ETDRS) subfields. CT was manually measured at 13 locations in the posterior pole. Only one
14 eye per patient was randomly selected for inclusion. Generalized linear mixed effects models
15 were employed.

16 **Results:** Sixty-five patients completed the study. The median follow-up time was twelve
17 months. At V2, pRNFL was significantly thinner globally ($p=0.006$) and in the temporal inferior
18 sector ($p=0.017$). Patients under chronic medication with anticoagulants or antihypertensives
19 had significantly thinner pRNFL in some locations. No significant changes were observed in
20 macular layers or choroidal thickness between study visits.

21 **Conclusions:** SLE patients presented early SD-OCT signs of neurodegeneration, evidenced by a
22 progressive reduction in pRNFL thickness. Regardless of study visit, baseline chronic
23 medication with anticoagulants or antihypertensives was associated with lower pRNFL
24 thickness, accounting for a deleterious effect of cardiovascular risk factors.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that can affect any organ system. Nervous system involvement is common, with a prevalence ranging from 12 to 95% among SLE patients.¹ It is responsible for a wide variety of nonspecific and heterogeneous neuropsychiatric manifestations brought together by the American College of Rheumatology under the designation of neuropsychiatric lupus (NP-SLE). Nineteen neuropsychiatric syndromes have been defined, divided into twelve central nervous system (CNS) and seven peripheral nervous system syndromes.² These syndromes range from hazardous and disabling conditions such as stroke, aseptic meningitis and seizures to more subtle manifestations like headache, mood disorders and cognitive dysfunction.² Overall, NP-SLE is associated with a significant decrease in patient-reported quality of life and with a significant increase in mortality.^{3,4} However, the frequency of some sort of neurologic involvement is unexpectedly high, even in patients without overt neuropsychiatric manifestations. Compared to age-matched controls, non-NP SLE patients have higher rates of structural CNS abnormalities detected by magnetic resonance imaging (MRI) and present abnormal patterns of CNS activation in response to cognitive tasks in studies with functional MRI or positron emission tomography (PET) scan.^{5,6,7,8} These patients also perform worse in a variety of cognitive tests and a significant increase in the risk of dementia among SLE patients in population-based large scale studies has been identified.^{9,10} Taken together, these facts support the idea of a chronic relentless neurodegenerative process beginning early in the course of the disease.

The retina is a neuronal tissue with the same embryologic origin as the brain, allowing for the study of CNS alterations. Spectral domain-optical coherence tomography (SD-OCT) is a non-invasive, reliable and widely available examination that provides high resolution cross-sectional images of the retina, choroid and optic nerve. It also enables the measurement of the thickness of each retinal layer and the choroid with high reproducibility and repeatability.¹¹

Peripapillary retinal nerve fibre layer (pRNFL) thinning detected by SD-OCT, particularly at the temporal sectors, is already a well-established biomarker of neurodegeneration in several disorders, such as Alzheimer's disease,¹² Parkinson's disease¹³ or multiple sclerosis.¹⁴ A few studies evaluated pRNFL in SLE patients and reported a reduction in this structure compared to healthy controls.^{15,16,17} A positive correlation between pRNFL thickness in the temporal superior and temporal inferior sectors and the cognitive tests scores has also been reported.¹⁶ A reduction in macular photoreceptors layer has also been reported as an early sign of neurodegeneration in SLE patients, as well as in other disorders like diabetes mellitus and metabolic syndrome.^{15,18,19} According to the most accepted definition of neurodegeneration, the term is applicable to any pathological condition in which there is primary loss of structure and/or function of neurons, having a chronic relentless course and an essentially unknown cause.²⁰ As stated, several studies with functional and structural MRI, as well as several studies involving cognitive tests, report a higher rate of abnormal results compared to age-matched controls. Very few studies, however, have demonstrated its chronic and progressive course. Longitudinal cognition studies have given inconsistent results, but several methodological issues limit the utility of these findings.^{21,22,23} On the other hand, a prospective study using diffusion tensor imaging MRI revealed progressive microstructural changes in the white and gray matter of SLE patients without NP-SLE over the course of 18 months. These changes occurred without associated progressive cognitive decline or evolving macrostructural changes on MRI.²³ However, to the best of our knowledge, this progressive course has never been addressed in longitudinal studies with SD-OCT in SLE patients.

The objectives of this study were to prospectively evaluate retinal and choroidal changes in a cohort of SLE patients without overt ophthalmic involvement over two follow-up visits, at least one year apart, and to relate those changes with existing reports on neurodegenerative changes in SLE patients. We also aimed to study the association between retinal and choroidal structural changes and demographic, ocular and systemic factors, namely age, gender,

spherical equivalent, best corrected visual acuity (BCVA), axial length, intraocular pressure (IOP), mean arterial pressure (MAP), body mass index (BMI), systemic medication, disease duration, systemic disease activity index, hydroxychloroquine intake and cumulative dosage, NP-SLE, lupus nephritis, anti-phospholipid syndrome and Sjogren syndrome.

METHODS

Patients

This was a prospective cohort study performed at the Ophthalmology Department and at the Autoimmune Disease Units of Central Lisbon Hospital University Centre, between August 2017 and August 2019. Consecutive SLE patients sent to the Ophthalmology Department were screened for inclusion/exclusion criteria. All patients fulfilled the 1997 revised American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of SLE.²⁴ Patients aged between 18 and 80 years old, without signs or antecedents of lupus retinopathy, choroidopathy or optic neuropathy were enrolled in the study.

The exclusion criteria were a spherical equivalent >5 dioptres, axial length >25 mm or keratic astigmatism >3 dioptres, diabetes mellitus, pregnancy, signs or previous history of optic neuropathy, retinopathy or choroidopathy (namely lupus-related, age-related macular degeneration, vascular occlusion, macular dystrophy, hydroxychloroquine (HCQ) retinopathy, glaucoma, ocular hypertension or neurodegenerative diseases like Alzheimer's or Parkinson's disease), ocular tumor, previous episodes of intraocular inflammation, history of intraocular or refractive surgery and substantial media opacities that compromised fundus imaging.

This study was approved by our Institutional Ethics Committee. Written informed consent was obtained from all participants and the principles of the Declaration of Helsinki were followed.

100 **Study Procedures**

101 Each patient attended two study visits: the inclusion visit (V1) and the follow up visit (V2). At
102 each time a complete ophthalmic examination, including the clinical history, BCVA testing, slit-
103 lamp biomicroscopy, dilated fundus examination, Goldmann applanation tonometry and SD-
104 OCT (Spectralis® Heidelberg, software version 6.0 Heidelberg, Germany) was performed. The
105 blood pressure was measured before performing SD-OCT. All patients currently or previously
106 medicated with hydroxychloroquine (HCQ) or chloroquine also performed fundus
107 autofluorescence imaging and 10-2 macular automated threshold visual field testing (using
108 Octopus 900®, Haag Streit AG, Koeniz, Switzerland), to exclude retinal toxicity, in accordance
109 with the American Academy of Ophthalmology guidelines.²⁵ At visit V1, optical biometry (using
110 Lenstar LS 900®, Haag Streit AG, Koeniz, Switzerland) was also performed in order to access
111 axial length. One eye per patient was randomly selected for the study.

112 All patients were also examined by an autoimmune disease specialist within one month of the
113 date of each study visit. These appointments included a complete physical examination and
114 laboratory tests required to access systemic/organ involvement and disease activity (SLEDAI
115 score).²⁶

116

117 **Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging and Layer Segmentation**

118 Tomographic scans were obtained with Spectralis® SD-OCT in all patients, after pupillary
119 dilation. All exams were performed at the same time in both visits, between 2 PM and 4 PM,
120 by an ophthalmologist (J.T.F.) and were assessed by another ophthalmologist (A.D.S.), both
121 masked to the patients' diagnosis. The study only included good quality scans, chosen on the

basis of a signal strength better than 20 (40=maximum), with well focused images and continuous scan patterns without artefacts or blank areas.

A 12° circular scan centred on the optic nerve head (corresponding to a retinal diameter of approximately 3.46 mm) was obtained in all patients. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness measurements were determined globally (G) and for the six peripapillary sectors (TS=temporal superior, T=temporal, TI=temporal inferior, NI=nasal inferior, N=nasal, and NS=nasal superior) by the instrument's built-in software ("RNFL Single Exam Report OU with FoDi™"), which automatically segments the internal limiting membrane and the posterior border of the retinal nerve fibre layer (Figure 1).

Macular scans were also taken using fast macular thickness OCT protocol. Images were then analyzed using Spectralis automatic segmentation software in order to calculate individual retinal layer thickness values, namely overall retinal thickness (RT), RNFL, ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), photoreceptor layer (PR) and retinal pigment epithelium (RPE). The thickness of each layer was calculated in the nine sectors of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) plot.²⁷ This plot, which is automatically projected onto the retina by the Spectralis OCT software, consists of three concentric rings with 1-, 3- and 6-mm diameter, centred on the fovea. The two outer ETDRS rings are crossed by two intersecting lines dividing them into quadrants, generating nine sectors: C, S3, T3, I3, N3, S6, T6, I6 and N6 (Figure 2).

Choroidal imaging was also performed using fast macular thickness OCT protocol in the enhanced depth imaging (EDI) mode, according to a previously described method.²⁸ Choroidal thickness was measured manually, subfoveally and at 500-µm intervals from the fovea to 1500 µm temporal, 1500 µm nasal, 1500 µm superior and 1500 µm inferior (13 locations) (Figure 3).

Image quality, centration and segmentation were verified by two ophthalmologists masked to the patients' diagnosis and corrected if necessary.

Statistical Analysis

Categorical data were expressed as frequencies (percentages), and continuous variables as mean (standard deviation [SD]) or median and interquartile range (25th percentile - 75th percentile), as appropriate. Generalized linear mixed-effects regression models were used to control for confounding and to identify the variables that explained the variability of thickness of pRNFL, all macular layers and choroid in lupus patients. The effect of age, gender, spherical equivalent, BCVA, axial length, IOP, MAP, BMI, systemic medication, disease duration, systemic disease activity index, hydroxychloroquine intake and cumulative dosage, NP-SLE, lupus nephritis, anti-phospholipid syndrome and Sjogren syndrome was considered in this analysis. In the univariable regression analysis, all the variables that attained a p-value ≤ 0.25 were considered for the multivariable models. The normality assumption of the residuals was verified using a Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test. To study progressive choroidal thickness decrease from the centre to the periphery, Friedman test was applied. A level of significance $\alpha=0.05$ was considered. To cope with the multiple testing problem inherent to this data analysis, Bonferroni correction was used. Data were analysed using STATA 15.0 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 15. StataCorp LP, College Station, TX).

RESULTS

Eighty-seven SLE patients were initially called for inclusion in the study. Of these, nineteen were excluded based on the exclusion criteria. Therefore, a total of sixty-eight patients were enrolled in this study and examined at the inclusion visit (V1). These patients were then called upon for a follow-up visit (V2) after a median time of 12 (interquartile range: 12 - 17) months. Of the sixty-eight patients initially enrolled in the study, only three were lost to follow-up. Overall sixty-five patients completed the study, which corresponds to an attrition rate of 4.6%.

None of the patients developed posterior segment manifestations at the end of the follow-up period, namely HCQ retinopathy, lupus choroidopathy or retinopathy or optic neuropathy.

Demographic and clinical characteristics for both study visits (V1 and V2), except for SD-OCT data, are expressed in Table 1. The median duration of SLE diagnosis at V1 was 11.0 (interquarile range: 6.25 – 19.0) years, with a median HCQ treatment time of 5.3 (interquarile range: 1.81 – 11.83) years. Of note, these patients were clinically stable, with low disease activity (median SLEDAI: 2) at the time of both visits. While the cumulative dose of HCQ increased from V1 to V2, as expected, the mean daily dose slightly reduced. The mean daily dose of systemic corticosteroids also reduced at the end of the follow-up. Remarkably, all other clinical variables remained relatively stable.

Peripapillary Retinal Nerve Fibre Layer Thickness

At visit 2, there was a reduction in pRNFL thickness in all sectors, compared to visit 1 (Table 2). This reduction was statistically significant globally ($p=0.006$) and in the TI sector ($p=0.017$). There was also a weak evidence of a reduction in the NI sector ($p=0.053$).

The results of the univariable regression analysis are presented in Supplementary Tables S1-7. The results of the multivariable regression analysis (Table 3), after adjusting for the effects of gender, age, BCVA, IOP, spherical equivalent, axial length, BMI, MAP, systemic medication, disease duration, disease activity and systemic comorbidities, revealed a statistically significant reduction in pRNFL globally ($p=0.006$) and in the TI ($p=0.018$) sector. In the NI sector, a weak evidence for decreased thickness in comparison to V1 was observed ($p=0.052$). However, after applying Bonferroni adjustment for multiple testing, statistical significance was only observed globally. Age was negatively associated with pRNFL thickness globally and in the TS, TI and NI sectors, with a mean reduction of 0.34 to 0.56 μm in pRNFL thickness for each additional year

of life. After Bonferroni corrections, statistical significance was maintained globally and in the TI sector. Regardless of the study visit, axial length was also negatively associated with pRNFL thickness globally and in the TS, NI and NS sectors, with a mean reduction of 3.65 to 10.68 μm for each mm increase in axial length. After Bonferroni corrections, statistical significance was observed globally and in the NI and NS sectors. There was also a negative association between baseline chronic medication with anticoagulant and pRNFL thickness, globally and in the TI and NI sectors (mean pRNFL thickness was 6.90 to 18.21 μm lower in patients taking this medication, independently of the study visit). After Bonferroni adjustment, this association maintained statistical significance in the TI and NI sectors. Finally, a significant association was observed between pRNFL thickness and baseline chronic medication with calcium channel blocker in the NS sector (mean pRNFL thickness was 22.38 μm lower in patients taking this class of drugs, independently of the study visit). This significant association was maintained after Bonferroni adjustment.

Retinal Layers Thickness

The results of multiple regression analysis for total retinal thickness and for all macular layers revealed no significant differences at visit 2 compared to visit 1, after considering the effects of all the other variables. The graphs comparing overall retinal thickness and the thickness of all layers in all ETDRS areas between the two study visits are depicted in Figure 4.

Choroidal Thickness

There were no statistically significant differences in choroidal thickness from visit 1 to visit 2 (Table 4). In both visits, SLE patents maintained the same pattern of choroidal thickness topographic distribution throughout the posterior pole. Along the vertical meridian, the

normal progressive decrease of choroidal thickness from the centre to the periphery was not observed ($p>0.05$). Additionally, mean choroidal thickness was higher in the inferior quadrants compared to the superior quadrants. Regarding the horizontal section, the choroid was thicker temporally and the normal progressive decrease in choroidal thickness from the centre to the periphery was preserved in both visits ($p<0.001$).

DISCUSSION

This prospective study, which enrolled sixty-five SLE patients over more than a year, was the first longitudinal study evaluating retinal and choroidal changes in SLE patients with SD-OCT. A significant reduction in pRNFL globally and in the TI sector was documented. Regardless of the study visit, baseline chronic medication with anticoagulants and anti-hypertensive drugs was associated with lower pRNFL thickness in several sectors.

This was the first study to document a progressive decline in pRNFL thickness throughout the follow-up period. pRNFL decreased globally and in the TI sector, after adjusting for the effects of age and all other variables that attained a $p\text{-value}<0.25$ in a univariate model. After applying Bonferroni adjustment for multiple testing, statistical significance was maintained globally. In the remaining peripapillary sectors, pRNFL also reduced, however without statistical significance. As expected, age and axial length presented a negative association with pRNFL in several sectors. The multivariable analysis also revealed a significant negative association between pRNFL thickness and baseline chronic medication with anticoagulants in the TI and NI sectors. Baseline chronic medication with calcium channel blocker also presented a negative association with pRNFL thickness in the NS sector. These results, obtained regardless of the study visit, suggest a deleterious effect of cardiovascular risk factors in neuronal degeneration.

In fact, these results are in accordance with previous studies linking metabolic syndrome not only to cardiovascular disease but also to ocular and neurological involvement.^{29,30}

Cross sectional and case control studies on retinal thickness in SLE have yielded conflicting results.^{15,31,17,16} A recent study prospectively evaluated total retinal thickness and GCL thickness in SLE patients taking HCQ for five years and found a statistically significant reduction in both, without qualitative changes in the external retinal layers. However, given the fact that a multivariable analysis was not performed, the effect of other contributing factors like aging was not accounted for.³² In our study we did not find consistent differences in any retinal layers or in total retinal thickness after adjusting for the effects of age, disease activity, systemic involvement and all other variables; however, our follow-up period was shorter.

Choroidal thickness analysis revealed no significant changes over the follow-up period. These patients presented, though, an abnormal choroidal thickness distribution on the posterior pole that was maintained throughout the follow-up period. The normal progressive decrease in choroidal thickness from the centre to the periphery was not observed in the vertical meridian and the mean choroidal thickness was higher in the inferior quadrants compared to the superior quadrants, as opposed to what happens in healthy individuals. On the other hand, along the horizontal foveal section, the relationships were preserved as the choroid was thicker temporally than nasally, with a normal progressive decrease in thickness from the centre to the periphery.^{33,34} These findings may reflect subclinical signs of choroidopathy and are in accordance with those of previous studies using indocyanine green angiography.³⁵

The concept of SLE as a neurodegenerative disorder is still a debatable issue. Besides the above-mentioned structural and functional changes in the CNS of SLE patients, other arguments support the existence of premature neural tissue damage, even in asymptomatic patients. Previous studies revealed an increase in cerebrospinal fluid levels of molecules indicating neuronal and astrocytic damage, namely neurofilament (a neuronal degradation

product), Tau (an axonal degeneration product) and astroglial fibrillary acidic protein, compared to healthy controls.^{36,37} Additionally, histological studies demonstrate increased neuronal apoptosis in mice models of SLE.^{38,39} The reduction in pRNFL observed in our study might thus be a subtle indirect sign of progressive axonal degeneration.

This study has some limitations. The first limitation is the follow-up time. Twelve months may be a short period in what concerns neurodegenerative changes. Although a significant reduction in pRNFL has been observed in this period, a longer follow-up might have enabled the observation of macular layers changes. Despite this fact, this has been the first prospective study evaluating this outcome with SD-OCT and has a similar follow-up time as a previous prospective MRI study that unveiled progressive CNS microstructural changes in SLE patients.²³ Second, automatic retinal segmentation was employed to measure retinal layers thickness. Although this methodology is susceptible to segmentation errors, it has already proven high repeatability and reproducibility.^{11,40} Moreover, detailed post-segmentation inspection and refinement by a trained ophthalmologist was performed whenever segmentation was considered inaccurate. Another limitation concerns choroidal thickness measurements, which were obtained manually. However, this technique has demonstrated high intraobserver and interobserver reproducibility.⁴¹ Finally, our assessment of disease duration was based on the time of the diagnosis. This may, in some cases, have underestimated the real duration of the disease.

In summary, SLE patients present a progressive thinning of pRNFL over the follow-up of one year. These microstructural changes might relate to chronic low-grade inflammation, leading to neuronal apoptosis, which are the hallmarks of neurodegeneration. While these interesting results may shed some light into the pathophysiology of progressive nervous tissue changes associated to SLE, one must keep in mind that the magnitude of pRNFL thickness reduction is rather small. Additionally, the effect of confounding factors, like natural ageing and axial

length, makes it unsuitable for diagnostic purposes. It might, at most, become a useful tool to monitor the rate of neural tissue loss in SLE patients. Therefore, future studies with longer follow-up periods are needed to confirm the progressive nature of retinal structural changes and to relate them with structural and functional changes in CNS imaging. Additionally, they should include larger cohorts, preferably sampled by risk factors and comorbidities. These would enable more solid conclusions particularly on a potential deleterious effect of cardiovascular risk factors, as suggested by the results of this study.

ACKNOWLEDGEMENTS

A grant for this study was given by José de Mello Saúde – Hospital CUF Descobertas.

CONFLICT OF INTEREST

None of the authors has conflicts of interest to disclose.

FUNDING

A grant for this study was given by José de Mello Saúde – Hospital CUF Descobertas.

REFERENCES

1. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:28. doi:10.3389/fncel.2015.00028
2. Liang MH, Corzillius M, Bae SC, et al. The American College of Rheumatology

- nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608. doi:10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
3. Mak A, Cheung MWL, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC man. Global Trend of Survival and Damage of Systemic Lupus Erythematosus: Meta-Analysis and Meta-Regression of Observational Studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):830-839. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.11.002
 4. Hanly JG, Urowitz MB, Jackson D, et al. SF-36 summary and subscale scores are reliable outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):961-967. doi:10.1136/ard.2010.138792
 5. Sarbu N, Toledano P, Calvo A, et al. Advanced MRI techniques: biomarkers in neuropsychiatric lupus. *Lupus.* 2017;26(5):510-516. doi:10.1177/0961203316674820
 6. Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: Systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):153-159. doi:10.1016/j.autrev.2014.11.001
 7. Zhu CM, Ma Y, Xie L, et al. Spatial working memory impairment in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A blood-oxygen-level dependent functional magnetic resonance imaging study. *J Rheumatol.* 2017;44(2):201-208. doi:10.3899/jrheum.160290
 8. Ramage AE, Fox PT, Brey RL, et al. Neuroimaging evidence of white matter inflammation in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3048-3057. doi:10.1002/art.30458
 9. Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Sci.* 2001;184(1):33-39. doi:10.1016/S0022-

510X(00)00492-5

10. Gendelman O, Tiosano S, Shoenfeld Y, et al. High proportions of dementia among SLE patients: A big data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(3):531-536. doi:10.1002/gps.4819
11. Ctori I, Huntjens B. Repeatability of foveal measurements using spectralis optical coherence tomography segmentation software. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129005. doi:10.1371/journal.pone.0129005
12. Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017:1-9.
13. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*. 2004;44(24):2793-2797. doi:10.1016/j.visres.2004.06.009
14. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(7):906-912. doi:10.1177/1352458508090221
15. Dias-Santos A, Tavares Ferreira J, Pinheiro S, et al. Neurodegeneration in systemic lupus erythematosus: layer by layer retinal study using optical coherence tomography. *Int J Retin Vitro*. 2020;6(1):15. doi:10.1186/s40942-020-00219-y
16. Liu GY, Utset TO, Bernard JT. Retinal nerve fiber layer and macular thinning in systemic lupus erythematosus: an optical coherence tomography study comparing SLE and neuropsychiatric SLE. *Lupus*. 2015;24(11):1169-1176. doi:10.1177/0961203315582285
17. Shulman S, Shorer R, Wollman J, Dotan G, Paran D. Retinal nerve fiber layer thickness and neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(13):1420-1425. doi:10.1177/0961203317703496
18. Tavares Ferreira J, Alves M, Dias-Santos A, et al. Retinal neurodegeneration in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6455-

6460. doi:10.1167/iov.16-20215

19. Karaca C, Karaca Z. Beyond hyperglycemia, evidence for retinal neurodegeneration in metabolic syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(3):1360-1367. doi:10.1167/iov.17-23376
20. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Neurodegeneration: What is it and where are we? *J Clin Invest.* 2003;111(1):3-10. doi:10.1172/JCI200317522
21. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: A follow-up study. *J Neurol.* 2000;247(4):273-279. doi:10.1007/s004150050583
22. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, Eastwood B. Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1825-1831.
23. Kozora E, Filley CM, Erkan D, et al. Longitudinal evaluation of diffusion tensor imaging and cognition in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(11):1810-1818. doi:10.1177/0961203318793215
24. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi:10.1002/art.1780400928
25. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-1394. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058
26. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-640. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1599520>.
27. Photocoagulation For Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1796-1806.

doi:10.1001/archopht.1985.01050120030015

28. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):496-500. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032
29. Demir S, Artim-Esen B, Şahinkaya Y, et al. Metabolic syndrome is not only a risk factor for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus but is also associated with cumulative organ damage: A cross-sectional analysis of 311 patients. *Lupus.* 2016;25(2):177-184. doi:10.1177/0961203315603140
30. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of the metabolic syndrome on organ damage and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(3):0389-0395. doi:10.1136/lupus-2017-000215.183
31. Conigliaro P, Triggianese P, Draghessi G, et al. Evidence for the Detection of Subclinical Retinal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren Syndrome: A Potential Association with Therapies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(1):45-56. doi:10.1159/000488950
32. Martín-Iglesias D, Artaraz J, Fonollosa A, Ugarte A, Arteagabeitia A, Ruiz-Irastorza G. Evolution of retinal changes measured by optical coherence tomography in the assessment of hydroxychloroquine ocular safety in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(4):555-559. doi:10.1177/0961203319829826
33. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, et al. Three-dimensional 1060-nm OCT: Choroidal thickness maps in normal subjects and improved posterior segment visualization in cataract patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(10):5260-5266. doi:10.1167/iovs.10-5196
34. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):2173-2176. doi:10.1167/iovs.09-4383
35. Baglio V, Gharbiya M, Balacco-Gabrieli C, et al. Choroidopathy in patients with systemic

lupus erythematosus with or without nephropathy. *J Nephrol.* 2011;24(4):522-529.
doi:10.5301/JN.2011.6244

36. Trysberg E, Höglund K, Svenungsson E, Blennow K, Tarkowski A. Decreased levels of soluble amyloid beta-protein precursor and beta-amyloid protein in cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(2). doi:10.1186/ar1040

37. Trysberg E, Nylen K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and Astrocytic Damage in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Central Nervous System Involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2881-2887.
http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L37280617%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/art.11279%5Cnhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=00043591&id=doi:10.1002/art.11279&atitle=Neuronal+and+Astrocytic+Damage+in+Sys.

38. Wen J, Doerner J, Weidenheim K, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis promotes blood brain barrier disruption and increases neuronal cell death in MRL/lpr mice. *J Autoimmun.* 2015;60:40-50. doi:10.1016/j.jaut.2015.03.005

39. Lu X ye, Chen X xiang, Huang L dong, Zhu C qing, Gu Y ying, Ye S. Anti- α -internexin autoantibody from neuropsychiatric lupus induce cognitive damage via inhibiting axonal elongation and promote neuron apoptosis. *PLoS One.* 2010;5(6). doi:10.1371/journal.pone.0011124

40. Çetinkaya E, Duman R, Duman R, Sabaner MC. Repeatability and reproducibility of automatic segmentation of retinal layers in healthy subjects using Spectralis optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol.* 2017;80(6):378-381. doi:10.5935/0004-2749.20170092

41. Shao L, Xu L, Chen CX, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence

445 tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013. doi:10.1167/iovs.12-10351

446

447

FIGURES

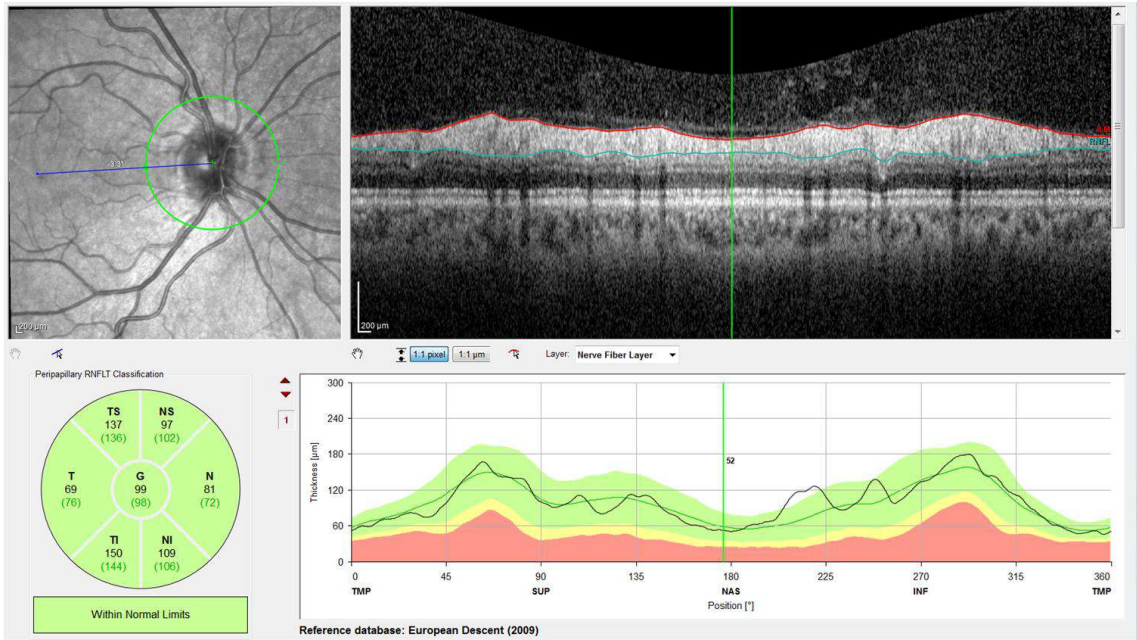
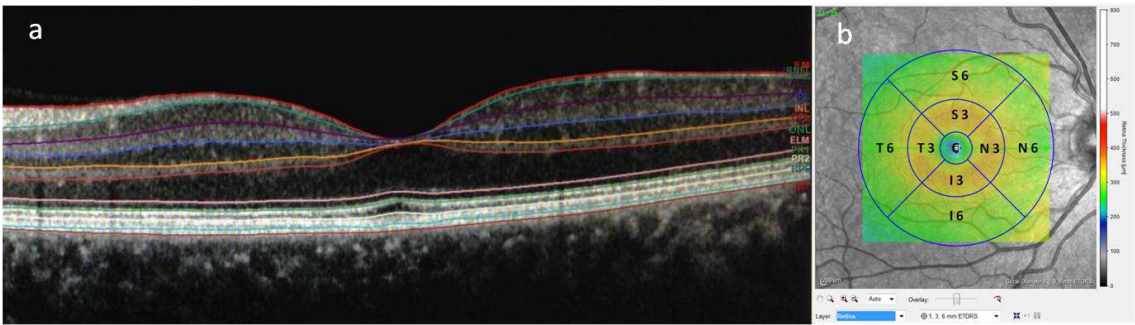


Figure 1. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness obtained by “RNFL Single Exam Report OU with FoDi™” (Spectralis Heidelberg; μm).

454

455

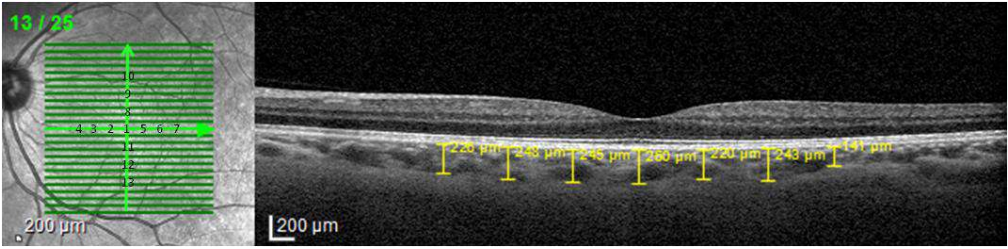


456 **Figure 2.** a) Macular segmentation using Spectralis automatic segmentation software; b)
457 Representative Spectralis Heidelberg SD-OCT macular thickness map, using ETDRS protocol.

458

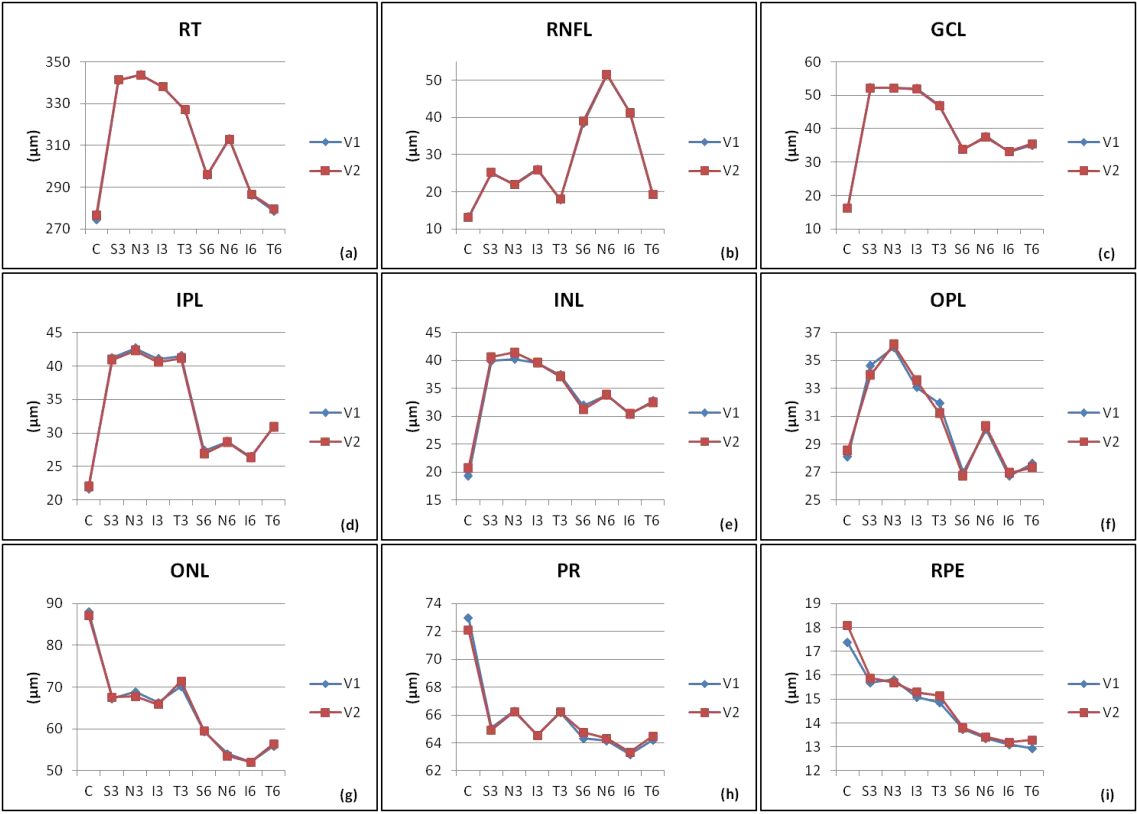
459

460



461 **Figure 3.** Choroidal thickness measurements at 13 locations: subfoveally and at 500- μm
462 intervals from the fovea to 1500 μm temporal, 1500 μm nasal, 1500 μm superior and 1500 μm
463 inferior.

464



466

467 **Figure 4.** Graphs comparing macular layers thickness at visits V1 and V2. (a) RT – retinal
468 thickness; (b) RNFL – retinal nerve fiber layer; (c) GCL – ganglion cell layer; (d) IPL – inner
469 plexiform layer; (e) INL – inner nuclear layer; (f) OPL – outer plexiform layer; (g) ONL – outer
470 nuclear layer; (h) PR – photoreceptors layer; (i) RPE – retinal pigment epithelium.

471

TABLES

Table 1 Patients' demographic and clinical characteristics in both study visits

| Variables | VISIT 1 (V1) SLE group (n=68) | VISIT 2 (V2) SLE group (n=65) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Age, years | 45.50 (12.67) | 47.35 (12.40) |
| Female gender, n (%) | 58 (85.3) | 55 (84.6) |
| Body Mass Index, Kg/m ² | 24.64 (3.91) | 24.86 (3.90) |
| BCVA, LogMAR | 0.010 (0.051) | 0.011 (0.052) |
| IOP-Goldmann, mm Hg | 13.60 (2.88) | 13.18 (2.87) |
| Spherical Equivalent, D | -0.25 (-1.0 – 0.25) | -0.125 (-0.94 – 0.25) |
| Axial Length, mm | 23.56 (1.00) | 23.53 (1.01) |
| MAP, mm Hg | 88.71 (11.06) | 88.74 (12.96) |
| SLE duration, years | 11.0 (6.25 – 19.0) | 13.0 (7.5 – 20.0) |
| SLEDAI | 2 (0 – 4) | 2 (0 – 4) |
| HCQ | | |
| Daily dose, mg | 329 (96) | 272 (149) |
| Cumulative Dose, g | 778 (228.1 – 1606.0) | 876 (292.0 – 1715.3) |
| Therapy duration, years | 5.30 (1.81 – 11.83) | 6.00 (2.75 – 12.65) |
| Daily dose/weight, mg/kg | 5.02 (1.61) | 4.00 (2.26) |
| Cumulative dose/weight, g/kg | 10.76 (3.16 – 25.47) | 12.17 (5.12 – 24.43) |
| NP-SLE, n (%) | 19 (27.9) | 18 (27.7) |
| Central NP-SLE, n (%) | 16 (23.5) | 16 (24.6) |
| Peripheral NP-SLE, n (%) | 3 (4.4) | 2 (3.1) |
| Lupus nephritis, n (%) | 18 (26.5) | 17 (26.2) |
| Anti-phospholipid syndrome, n (%) | 21 (30.9) | 21 (32.3) |
| Sjogren's syndrome, n (%) | 5 (7.4) | 4 (6.2) |
| Systemic steroids, n (%) | 31 (45.6) | 30 (46.2) |
| Mean daily dose PDN equiv., mg | 10.1 (60.5) | 2.84 (4.11) |
| Other immunosuppressives | 26 (38.2) | 24 (36.9) |
| Biological agents | 7 (10.3) | 6 (9.2) |
| ACE inhibitor | 10 (14.7) | 14 (21.5) |
| Angiotensin II receptor antagonist | 8 (11.8) | 7 (10.8) |
| Beta blocker | 8 (11.8) | 7 (10.8) |
| Diuretics | 4 (5.9) | 2 (3.1) |
| Calcium channel blocker | 6 (8.8) | 7 (10.8) |
| Statins | 10 (14.7) | 14 (21.5) |
| Nitrates | 0 | 0 |
| Antiplatelet therapy | 17 (25) | 18 (27.7) |
| Anticoagulant | 12 (17.6) | 14 (21.5) |
| Thyroid hormones | 7 (10.3) | 7 (10.8) |
| Selective serotonin reuptake inhibitor | 10 (14.7) | 13 (20.0) |
| Tricyclic antidepressant | 3 (4.4) | 5 (7.7) |
| Benzodiazepines | 8 (11.8) | 8 (12.3) |

For continuous variables, results are expressed as mean (SD) or median (P₂₅-P₇₅), as appropriate.

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting-enzyme; BCVA, best corrected visual acuity; HCQ, hydroxychloroquine; IOP, intraocular pressure; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; MAP, mean arterial pressure; NP-SLE, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; PDN, prednisone; SLE, systemic lupus erythematosus; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Table 2 Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (μm) globally and in all six sectors at both visits

| Sectors | Visit 1 (V1) SLE group (n=68) | Visit 2 (V2) SLE Group (n=65) | p-value | Standard deviation of V2-V1 |
|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|--------------------------------|
| Global | 96.59 (10.68) | 95.91 (10.01) | 0.006 | 1.60 |
| Temporal superior | 132.16 (15.81) | 131.83 (15.65) | 0.499 | 3.73 |
| Temporal | 68.00 (10.02) | 67.62 (9.94) | 0.244 | 3.31 |
| Temporal inferior | 141.85 (19.89) | 140.48 (19.79) | 0.017 | 3.61 |
| Nasal inferior | 113.93 (25.56) | 112.82 (25.13) | 0.053 | 3.62 |
| Nasal | 72.93 (13.23) | 72.14 (11.57) | 0.197 | 2.18 |
| Nasal superior | 104.35 (18.76) | 104.28 (18.82) | 0.408 | 3.12 |

Results are expressed as mean (SD). Abbreviations: SLE, systemic lupus erythematosus. p-values were obtained by univariable mixed effects regression models.

484 **Table 3** Results of multivariable regression models – dependent variable: pRNFL thickness (μm)

| Model | Coefficient estimate | 95% confidence interval | p-value |
|--|----------------------|-------------------------|---------|
| Dependent variable: pRNFL thickness G | | | |
| Mean difference between V2 and V1 | -0.55 | -0.94 to -0.16 | 0.006 |
| Age (years) | -0.36 | -0.54 to -0.17 | <0.001 |
| Axial length (mm) | -3.65 | -5.96 to -1.34 | 0.002 |
| Anticoagulant | -6.90 | -12.19 to -1.62 | 0.010 |
| Dependent variable: pRNFL thickness TS | | | |
| Mean difference between V2 and V1 | -0.31 | -1.22 to 0.59 | 0.498 |
| Age (years) | -0.34 | -0.64 to -0.04 | 0.029 |
| Axial length (mm) | -4.10 | -7.94 to -0.26 | 0.036 |
| Dependent variable: pRNFL thickness T | | | |
| Mean difference between V2 and V1 | -0.49 | -1.29 to 0.32 | 0.237 |
| Sjogren syndrome | -10.11 | -18.65 to -1.57 | 0.020 |
| Dependent variable: pRNFL thickness TI | | | |
| Mean difference between V2 and V1 | -1.06 | -1.94 to -0.18 | 0.018 |
| Age (years) | -0.54 | -0.87 to -0.22 | 0.001 |
| Anticoagulant | -14.81 | -24.95 to -4.67 | 0.004 |
| Dependent variable: pRNFL thickness NI | | | |
| Mean difference between V2 and V1 | -0.87 | -1.75 to 0.01 | 0.052 |
| Age (years) | -0.56 | -1.00 to -0.12 | 0.013 |
| Axial length (mm) | -10.68 | -16.28 to -5.07 | <0.001 |
| Anticoagulant | -18.21 | -31.04 to -5.37 | 0.005 |
| Dependent variable: pRNFL thickness N | | | |
| Mean difference between V2 and V1 | -0.35 | -0.88 to 0.18 | 0.197 |
| Dependent variable: pRNFL thickness NS | | | |
| Mean difference between V2 and V1 | -0.32 | -1.08 to 0.44 | 0.405 |
| Axial length (mm) | -6.21 | -10.26 to -2.16 | 0.003 |
| Calcium channel blocker | -22.38 | -35.63 to -9.13 | 0.001 |

485 Except for the mean difference between V2 and V1, only the variables that attained a p-value < 0.05
486 were kept in the final multivariable models. p-values were obtained by mixed effects regression models.
487 Abbreviations: G, global; N, nasal; NI, nasal inferior; NS, nasal superior; pRNFL, peripapillary retinal nerve
488 fiber layer; T, temporal; TI, temporal inferior; TS, temporal superior.
489

490 **Table 4** Choroidal thickness (μm) at 13 locations in visits 1 and 2

| Location | Visit 1 (V1) | Visit 2 (V2) | p-value | Standard deviation of V2-V1 |
|-------------------|------------------|------------------|---------|--------------------------------|
| | SLE group (n=68) | SLE Group (n=65) | | |
| Subfoveal central | 282.22 (83.71) | 280.98 (84.46) | 0.924 | 40.14 |
| Temporal 500 μm | 268.66 (75.77) | 270.97 (76.91) | 0.425 | 48.42 |
| Temporal 1000 μm | 261.35 (74.61) | 264.28 (72.39) | 0.500 | 43.91 |
| Temporal 1500 μm | 246.74 (75.18) | 250.46 (73.17) | 0.204 | 41.26 |
| Nasal 500 μm | 267.00 (81.66) | 267.38 (78.18) | 0.708 | 38.94 |
| Nasal 1000 μm | 251.40 (79.36) | 249.69 (76.71) | 0.974 | 28.87 |
| Nasal 1500 μm | 225.90 (75.37) | 224.62 (70.67) | 0.759 | 28.24 |
| Superior 500 μm | 280.75 (86.21) | 278.42 (85.14) | 0.794 | 41.02 |
| Superior 1000 μm | 275.53 (78.20) | 268.60 (82.37) | 0.351 | 50.06 |
| Superior 1500 μm | 274.97 (75.36) | 275.51 (78.16) | 0.956 | 43.97 |
| Inferior 500 μm | 278.82 (87.61) | 272.00 (86.43) | 0.311 | 40.34 |
| Inferior 1000 μm | 280.69 (78.08) | 277.78 (84.25) | 0.733 | 34.30 |
| Inferior 1500 μm | 282.53 (83.79) | 278.78 (90.09) | 0.659 | 37.83 |

491 Results are expressed as mean (SD). Abbreviations: SLE, systemic lupus erythematosus. p-values were
492 obtained by univariable mixed effects regression models.

493

494

Bilateral Choroidopathy, Nephritis and Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus

Melissa Alexandre Fernandes^{1*}, Arnaldo Dias-Santos², Mario Gois³, Isabel Domingues⁴, Rui Proença⁵ and Maria Francisca Moraes-Fontes⁶

¹Department of Internal Medicine, Hospital Curry Cabral- Hospital Center of Lisbon, Central Europe, Portugal

²Ophthalmology Service, CHLC, NOVA Medical School, New University of Lisbon, Lisbon, Portugal

³Nephrology Service, Curry Cabral Hospital, Hospital Center of Lisbon, Central Europe, Portugal

⁴Ophthalmology Service, Hospital Center of Lisbon, Central Europe, Portugal

⁵Office of Ophthalmology, Hospital and University of Coimbra, Central Europe, Portugal

⁶Unit of Autoimmune Diseases / Medicine 7.2 - Curry Cabral Hospital, Hospital Center of Lisbon, Central Europe, Portugal

*Corresponding author: Melissa Alexandre Fernandes, Department of Internal Medicine, Hospital Curry Cabral- Hospital Center of Lisbon, Central Europe, Portugal, Tel: +351 912333028; E-mail: melissa.a.fernandes@gmail.com

Received date: May 12, 2018; Accepted date: May 18, 2018; Published date: May 22, 2018

Copyright: © 2018 Fernandes MA, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

A 18-year-old woman with systemic lupus erythematosus (SLE) presented with right sided migraine and blurred vision of the right eye. Ophthalmologic evaluation revealed multiple bilateral exudative retinal detachments, with increased choroidal thickness measured with optical coherence tomography (OCT). Acute renal dysfunction contraindicated fluorescein or indocyanine green angiography. The presence of choroidopathy was the first presentation of lupus nephritis. She was treated with corticosteroids and immunosuppressive agents with resolution of serous retinal detachments and complete remission of proteinuria and renal function. OCT may be a key exam for the early diagnosis of choroidopathy and implementation of appropriate therapeutic measures, necessary to prevent permanent damage.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Nephritis; Ocular; Chorioretinopathy

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology characterized by the production of autoantibodies and polymorphic manifestations of end-organ damage [1]. The disease can manifest in many forms and severity, ranging from mild cutaneous and joint involvement, to devastating ocular complications, to lethal renal, cardiac, and cerebral involvement [2]. Renal involvement, characterized by immune complex deposition, inflammation, and scarring of the glomeruli and interstitium, is the most common severe clinical manifestation of SLE [3]. Ocular involvement in SLE can involve almost all structures of the eye, most frequently resulting in keratoconjunctivitis sicca and retinopathy [2]. Among ophthalmic manifestations, posterior segment involvement, namely optic nerve, retina and choroidal involvement are particularly noteworthy, given their importance in visual prognosis and their correlation with central nervous system (CNS) and systemic disease activity [1,2]. Choroidopathy is rarely found and may be clinically silent [1]. It occurs essentially in women and is bilateral in 68% of cases [4]. The authors describe a case of acute choroidopathy as the first manifestation of lupus nephritis.

Case Report

A 18-year-old caucasian-woman who had been treated with hydroxychloroquine (HCQ) 200 mg/day for systemic lupus erythematosus (SLE) for 6 months, presented to the emergency department with blurred vision of the right eye (RE) and right-sided

migraine. Systolic and diastolic blood pressures were 183 and 135 mmHg, respectively. Ophthalmic examination revealed a best corrected visual acuity (BCVA) of 20/50 in the RE and 20/20 in the left eye (LE). Intraocular pressure was 13 mmHg in the RE and 14 mmHg in the LE and anterior segment examination revealed bilateral subconjunctival hemorrhage. Fundoscopy revealed multiple bilateral exudative retinal detachments with foveal involvement only in the RE. Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) with enhanced depth imaging software (EDI) was performed. OCT revealed subretinal fluid with increased subfoveal choroidal thickness, 323 µm in the RE and 366 µm in the LE (Figure 1). These findings were consistent with acute lupus choroidopathy.

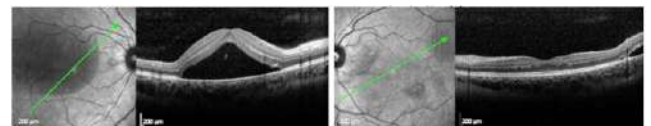


Figure 1: Spectral domain optical coherence tomography images before the treatment. In the right eye, there is a prominent subfoveal fluid accumulation; in the left eye, there is a small extra-foveal subretinal fluid pouch.

Laboratory tests revealed hypochromic microcytic anemia (Hb 11 g/L, MCV 73.6 fL, MCHC 25.3 g/L), leucopenia 2360 L, thrombocytopenia 135000/µL, hypocomplementemia (C'3 0.40 g/L and C'4 0.03 g/L (normal values 0.90-1.80 and 0.10-0.40 g/L, respectively), ANA positivity, anti-dsDNA positivity (ELISA: 400 IU/ml), and triple positivity for antiphospholipid antibodies; acute kidney

injury (blood urea nitrogen and creatinine of 112 and 1.85 mg/dl, respectively) with proteinuria 3.7 g/24h. The renal biopsy revealed Class IV G (A) lupus nephritis (Figure 2).

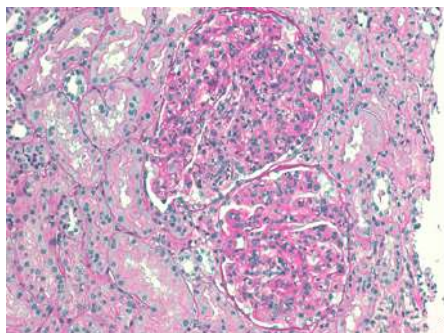


Figure 2: Renal Biopsy: PAS X200. Class IV lupus nephritis. This picture shows two glomeruli with intense endocapillary hypercellularity and subendothelial deposits.

Given the risk of renal function deterioration retinal angiography was not performed. She was treated with pulses of methylprednisolone 1 g/day for 3 days and rituximab 1 g, followed by mycophenolate mofetil 1 g/day and prednisolone 1 mg/kg/day. After two weeks, the second dose of rituximab was administered and mycophenolate mofetil was increased to 3 g/day. During the first week of hospitalization, labetalol infusion and multiple other antihypertensive drugs were required to control the blood pressure. Progressive recovery of visual acuity was documented over the following weeks and, 2 months after admission, BCVA was 20/20 in both eyes. Ophthalmic examination and SD-OCT revealed complete resolution of serous retinal detachments (Figure 3). Subfoveal choroidal thickness reduced to 298 μ m in the RE and 287 μ m in the LE. Over the next 8 months, it was possible to discontinue steroids and taper mycophenolate mofetil to 2 g per day, respectively, while maintaining HCQ 400 mg/day, with complete remission of proteinuria, normalization of blood pressure, renal function, and progressive decrease of disease activity (Figure 4).



Figure 3: Spectral domain optical coherence tomography images after the treatment, showing complete resolution of retinal detachments.

Discussion

Ocular manifestations can sometimes be the first presentation of SLE, especially when there is organ involvement such as nephropathy (lupus nephritis), CNS vasculitis and uncontrolled hypertension [4-6]. Ophthalmic manifestations can be detected in one-third of SLE patients and may be present at the onset of the disease or manifest during its course and are usually indicative of disease activity [7]. Lupus choroidopathy is a rare ocular manifestation, with less than 40 cases described in the scientific literature until 2012 [6]. The presence

of choroidopathy is an indicator of disease activity and may announce the appearance of SLE nephropathy [8]. Due to their rarity, ocular manifestations have not been included in the diagnostic criteria scoring system for establishing clinical diagnosis of SLE [9]. However, the finding of choroidal alterations, even in asymptomatic patients could represent a promising early indicator which is sensitive to ocular involvement and thus “indirectly” to renal involvement [1]. The introduction of these instruments for ocular and, eventually, renal involvement should be considered useful for prognostic purposes in the approach of these patients [1]. It has been suggested that all patients diagnosed with SLE should undergo a complete ophthalmologic evaluation, including OCT and eventually fluorescein and indocyanine green angiography to exclude ocular involvement [7]. In patients with lupus choroidopathy, fundus fluorescein angiography presents delayed choroidal filling or areas of choroidal nonperfusion in the early stages, followed by focal cluster pinpoint of hyperfluorescent areas with pooling, corresponding to the areas of exudative retinal detachment [2].

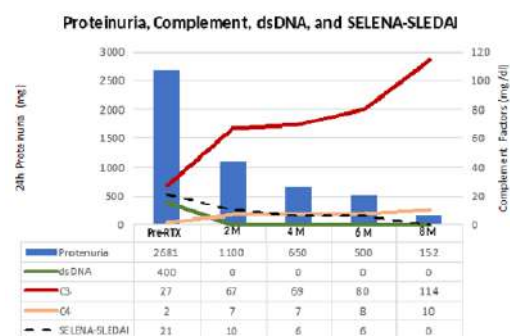


Figure 4: Disease course: Shown is a summary of the patient's disease course before rituximab and after rituximab with regression of proteinuria (blue bar), normalization of complement factors (red and orange solid lines) and anti-dsDNA autoantibody levels (green line) and significant reduction of disease activity until remission as seen in the SELENA-SLEDAI (black dash line).

Indocyanine green angiography is more sensitive to choroidal involvement and typically presents with focal, transient early-phase hypofluorescence secondary to perfusion delay followed by late-phase diffuse hyperfluorescence due to vascular hyperpermeability. More subtle findings include distortion of the large choroidal vessels and also pinpoint clusters of choroidal hyperfluorescence in the intermediate phase [9]. Angiography, however, may be of limited use in these patients given the frequent impairment in renal function. On the other hand, OCT is a non-invasive, non-contrast, fast and objective technology that has been proven useful in the diagnosis and follow-up of these patients [10]. Typically, it reveals multiple serous retinal elevations, with or without intraretinal cystoid macular edema and retinal pigment epithelium irregularities [11]. Additionally, newer enhanced depth imaging OCT software (EDI) may be used to access choroidal morphology and thickness which may also be useful in the diagnosis and follow up of these patients. It was already demonstrated that patients with lupus nephritis present subclinical changes in indocyanine green angiography that are not present in SLE patients without renal involvement [1]. These changes may correlate with an increase in choroidal thickness which is highest during acute choroidopathy. An increase in choroidal thickness with disease activity

measured by EDI-OCT has been described in other pathologies like Vogt-Koyanagi-Harada [12] or Behçet's disease [13]. However, choroidal thickness changes have not been extensively studied in SLE nephritis. In this patient, we observed a bilateral increase in subfoveal choroidal thickness, which resolved with the improvement of renal function. Our patient required prolonged hospitalization for strict blood pressure, renal function and vision control. Conventional therapy combines glucocorticoids and other immunosuppressive agents such as cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, and azathioprine. In the last decades, the use of targeted biologic therapy such as the off-label use of rituximab as first-line treatment has demonstrated similar efficacy to long-term conventional treatment, but with significantly lower PDN use [14]. Overall, our strategy proved to be highly effective. Strict monitoring of antiphospholipid antibodies and lupus anticoagulant is ongoing as she may require prophylactic anticoagulation. Our report highlights rare but significant posterior segment disease in lupus nephritis. We demonstrate how a multidisciplinary team was required for early recognition and effective treatment of ocular involvement in SLE.

References

1. Baglio V, Gharbiya M, Balacco-Gabrieli C, Mascaro T, Gangemi C, et al. (2011) Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus with or without nephropathy. *J Nephrol* 24: 522-529.
2. Nguyen QD, Uy HS, Akpek EK, Harper SL, Zacks DN, et al. (2000) Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 9: 288-298.
3. Moraes-Fontes MF, Lúcio I, Santos C, Campos MM, Riso N, et al. (2012) Neuropsychiatric features of a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *ISRN Rheumatol* 2012: 989218.
4. Edouard S, Douat J, Sailler L, Arlet P, Astudillo L (2011) Bilateral choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 11: 1209-1210.
5. Canamary A, Sousa J, Andrade G, Nascimento H (2017) Choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Oftalmol* 76: 2
6. Palejwala NV, Walia HS, Yeh S (2012) Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Dis* 2012: 290898.
7. Dammacco R (2017) Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med* 18: 135-149.
8. Inês L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, et al. (2015) Rheumatic Diseases Registry of the Portuguese Society of Rheumatology; Registry of Systemic Lupus Erythematosus Patients of the Spanish Society of Rheumatology. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients from a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res* 67: 1180-1185.
9. Gharbiya M, Pecci G, Baglio V, Gargiulo A, Allievi F, et al. (2006) Indocyanine green angiographic findings for patients with systemic lupus erythematosus nephropathy. *Retina*. 26: 159-164.
10. Kouprianoff S, Chiquet C, Bouillet L, Romanet JP (2010) OCT follow-up of systemic lupus erythematosus choroidopathy. *Ocul Immun Inflamm* 18: 113-115.
11. Hasanreisoglu M, Gulpinar Ikiz GD, Kucuk H, Varan O, Ozdek S (2017) Acute lupus choroidopathy: multimodal imaging and differential diagnosis from central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol* 38: 369-374
12. Jap A, Chee SP (2017) The role of enhanced depth imaging optical coherence tomography in chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 101: 186-189.
13. Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, et al. (2013) Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 6033-6039.
14. Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D (2017) The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med* 4: e000182.